

10/575653

WO 2005/037760

1

PCT/JP2004/015390

IAP20 Rec'd PCT/PTO 14 APR 2006

明 細 書

新規フェノール誘導体およびそれらを有効成分とする抗トリパノソーマ予防・治療剤

技術分野

[0001] 本発明は、アルキル側鎖をもつハロゲンを含む新規フェノール誘導体およびそれらを有効成分とする抗トリパノソーマ予防・治療用薬剤組成物、トリパノソーマ症の予防または治療用薬剤組成物の製造におけるこれらの成分の使用、トリパノソーマによって惹起される疾患を予防または治療する方法に関する。

背景技術

[0002] トリパノソーマ症はトリパノソーマ科原虫によって発症し、毎年20-30万人の新たな患者が発症しているといわれている。アフリカ睡眠病の患者数は調査データの信頼性が低く確定できないのが現状である。少なくともWHOによれば1996年には15万人が死亡し、10万人以上に後遺症が残ったと言われている。さらに、ナガナ病と呼ばれる家畜類の被害はそれ以上に甚大であり、人々のタンパク源となるべき年間数十万頭のウシが死んでいる。また、アメリカ合衆国に匹敵する面積の約1千万平方キロのサバンナでトリパノソーマのために牧畜が不可能になっている。この様にアフリカ睡眠病はアフリカの人々の健康及び経済的発展を著しく妨げており、これがWHOが制圧すべき感染症の一つに掲げている理由である。

[0003] アフリカ睡眠病はツェツェバエによって媒介されるトリパノソーマによる原虫感染症であり、感染から10日前後で原虫が血流中に出現する。感染初期には原虫は血流中で増殖し、発熱、倦怠感、頭痛、筋肉や関節の痛み、掻痒感を与え進行する。慢性期に入ると中枢神経が冒されて、精神錯乱や全身の痙攣などの症状を呈し、最終的には嗜眠状態に陥って死に至る。

[0004] 家畜のトリパノソーマ症は *Trypanosoma brucei brucei*, *T. evansi*, *T. congolense*, *T. vivax* を病原体とし、馬、牛、豚、イヌ等の家畜類をはじめマウス、モルモット、ウサギ等を冒す伝染病である。特に牛、馬の損失が最も大きく殆ど致死的で、貧血、浮腫、衰弱などをきたし、感染1ヶ月で斃死する。

WO 2005/037760

2

PCT/JP2004/015390

[0005] トリパノソーマ症の治療にはペンタミジン、メラルソプロールやエフロルニチン等が用いられ、1960年代にはその撲滅も可能との感もあった。しかし、これらの薬剤は古く有効性は徐々に低下している。特にヒ素剤であるメラルソプロールに対する耐性は大きな問題となっており、効果のみられない患者は死を待つのみと言う悲惨な状況となっており、新規の抗トリパノソーマ剤の開発が強く望まれている。

[0006] トリパノソーマ症はヒト体内では主に血流中に生息している。この血流型のエネルギー代謝はグリコソームと呼ばれる原虫特有なオルガネラに局在する解糖系に依存しており、いわゆるミトコンドリアにおける酸化的リン酸化は機能していない。しかしこの解糖系を効率よく駆動するためには生成したNADHの再酸化が必要であり、これにはミトコンドリアのグリセロール-3リン酸酸化系が重要な役割を果たしている。この酸化系の末端酸化酵素は還元型のユビキノン電子供与体とするキノール酸化酵素として機能し、宿主の持つ好氣的な呼吸系のシトクロム酸化酵素とは大きく異なった性質を有している。特に注目すべき点は宿主のシトクロム酸化酵素を速やかに阻害するシアンに非感受性と言う点である。そこで、これまでも欧米を中心に多くの研究者がこのシアン耐性酸化酵素を標的とした薬剤の開発を試みてきたが、選択毒性の高い有効なものは得られていなかった。

[0007] このような状況の中で、発明者等はイソプレノイド系生理活性物質アスコクロリン、アスコフラノン並びにそれらの誘導体、特にアスコフラノンがトリパノソーマのグリセロール-3リン酸酸化系をnMオーダーという極めて低い濃度で特異的に阻害する事を発見し、特許を出願した(特開平9-165332)。また、アスコフラノンはグリセリンの共存下において、極めて強力な増殖阻害効果を示すことを明らかにした。(モレキュラー アンド バイオケミカル パラシトロジー 81:127-136. 1996)

アスコフラノンの実用化を考えたとき、少量で併用効果を示すグリセロールに代わる薬剤を見いだすことが必須であることが明らかになり、ニガキ科植物に属するインドール骨格を有するアルカロイド化合物はアスコフラノンとの併用によって、アフリカ睡眠病において延命または治癒効果が明らかになり、特許を出願した(特願2003-24643)。

発明の開示

WO 2005/037760

3

PCT/JP2004/015390

発明が解決しようとする課題

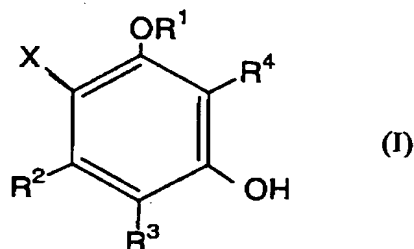
[0008] アスコフラノンより低濃度でより効果的で安全性の高い抗トリパノソーマ治療剤を提供することである。

課題を解決するための手段

[0009] 本発明者らは、アスコフラノンより低濃度でより効果的で安全性の高い抗トリパノソーマ治療剤の探索を行なってきたが、アルキル側鎖をもつハロゲンを有する新規フェノール誘導体及びある種のアスコフラノン誘導体に強い活性を見出し、本発明を完成させた。

[0010] 本発明は、式(I)

[0011] [化1]



[0012] (式中、

Xは水素原子またはハロゲン原子を表し、

R¹は、水素原子または $-(C_nH_{2n})-R'$ (nは1-5の整数、R'は水素原子またはn個の炭素原子のいずれか一つに置換されている基COOR'', ここではR''は水素原子または炭素数1-4のアルキル基を意味するか、または-COR''' (R'''はピリジル基、炭素数1-4のアルキル基で置換されたアミノ基、ベンゼン環の炭素原子上にハロゲン原子を有するフェノキシアルキル基またはベンゼン環の炭素原子上に炭素数1-4のアルコキシ基あるいは炭素数1-4のアルコシカルボニル基を有するフェニル基を意味する)を表し、

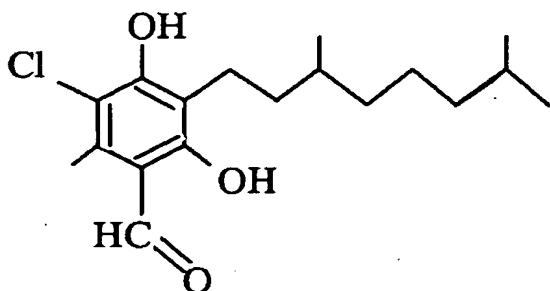
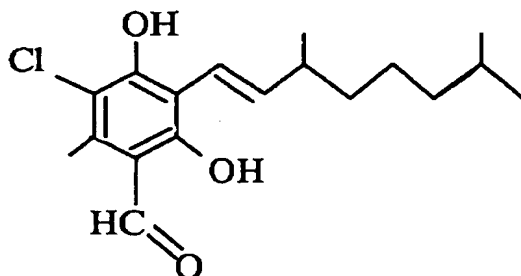
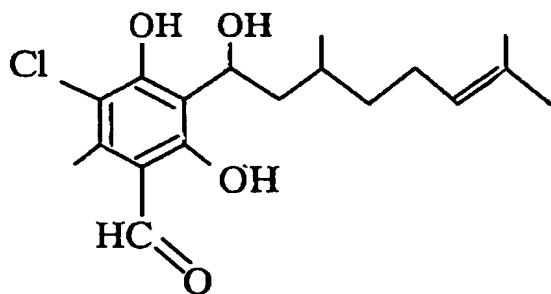
R²は、水素原子または炭素数1-7のアルキル基を表し、

R³は-CHOまたは-COOHを表し、および、

R⁴は、 $-CH=CH-(CH_2)_p-CH_3$ (式中、pは1-12の整数を表す)、または-CH(

OH)-(CH₂)_q-CH₃ (式中、qは1-13の整数を表す)、-CH(OH)-CH₂-CH(CH₃)-(CH₂)₂-CH=C(CH₃)₂、-CH=CH-CH(CH₃)-(CH₂)₃-CH(CH₃)₂、-(CH₂)₂-CH(CH₃)-(CH₂)₃-CH(CH₃)₂、または-(CH₂)₈-CH₃を表す)
で示される化合物、または、下記式、

[0013] [化2-1]

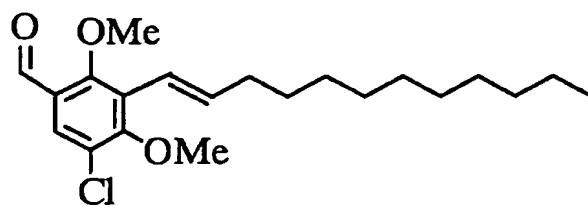
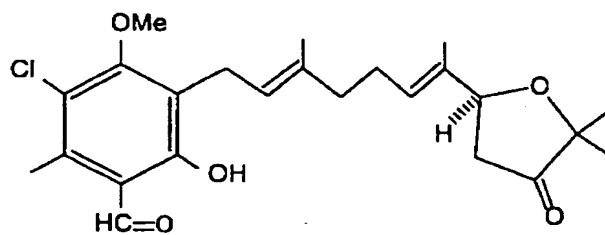
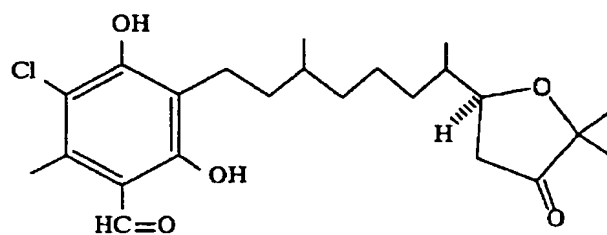
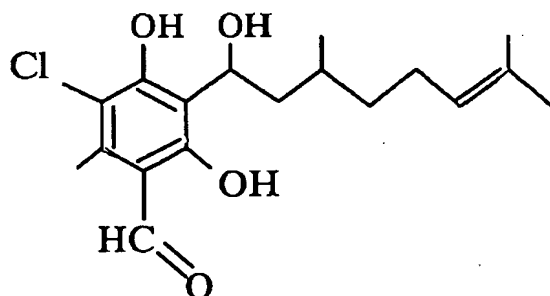


WO 2005/037760

5

PCT/JP2004/015390

[0014] [化2-2]

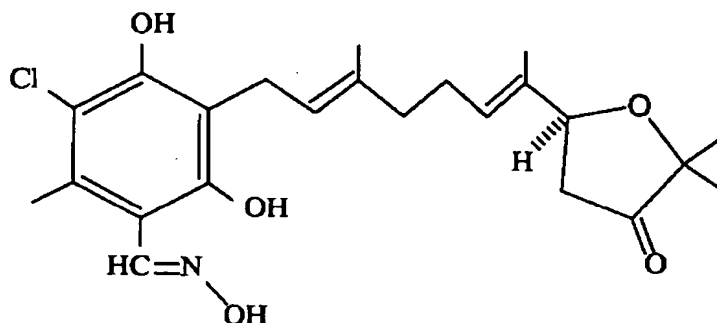


WO 2005/037760

6

PCT/JP2004/015390

[0015] [化2-3]



[0016] で表される化合物、

それらの光学異性体、およびそれらの医薬上許容される塩を提供する。

[0017] また、本発明は、前記式(I)で示される化合物、その光学異性体、およびそれらの医薬上許容される塩のうち1種または2種以上、および医薬上許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

[0018] 更に、本発明は、前記式(I)で示される化合物、その光学異性体、およびそれらの医薬上許容される塩のうち1種または2種以上を有効成分として含有する抗トリパノソーマ予防剤および治療剤を提供する。

[0019] 加えて、本発明は、抗トリパノソーマ予防剤および治療剤の製造における、前記式(I)で示される化合物、その光学異性体、およびそれらの医薬上許容される塩のうち1種または2種以上の使用を提供する。

[0020] 更に加えて、本発明は、有効量の前記式(I)で示される化合物、その光学異性体、およびそれらの医薬上許容される塩のうち1種または2種以上を、処置を必要とする患者に投与することを含む、トリパノソーマによって惹起される疾患を予防または治療する方法を提供する。

[0021] 本発明の化合物として、例えば次の化合物が挙げられる。

化合物A. 上記式(I)において、

Xは水素原子を表し、

R¹は、水素原子を表し、R²は、炭素数1-4のアルキル基を表し、

WO 2005/037760

7

PCT/JP2004/015390

R^3 は-CHOを表し、および、

R^4 は、 $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_q-\text{CH}_3$ (式中、 q は1-12の整数を表す)を表す、請求項1記載の化合物、その光学異性体、およびそれらの医薬上許容される塩。

化合物B. 上記式(I)において、

X はハロゲン原子を表し、

R^1 は、水素原子を表し、

R^2 は、炭素数1-4のアルキル基を表し、

R^3 は-CHOを表し、および、

R^4 は、 $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_q-\text{CH}_3$ (式中、 q は1-12の整数を表す)を表す、請求項1記載の化合物、その光学異性体、およびそれらの医薬上許容される塩。

化合物C. 上記式(I)において、

X は水素原子またはハロゲン原子を表し、

R^1 は、水素原子を表し、

R^2 は、水素原子または炭素数1-4のアルキル基を表し、

R^3 は-CHOを表し、および、

R^4 は、 $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_p-\text{CH}_3$ (式中、 p は1-12の整数を表す)を表す、請求項1記載の化合物、その光学異性体、およびそれらの医薬上許容される塩。

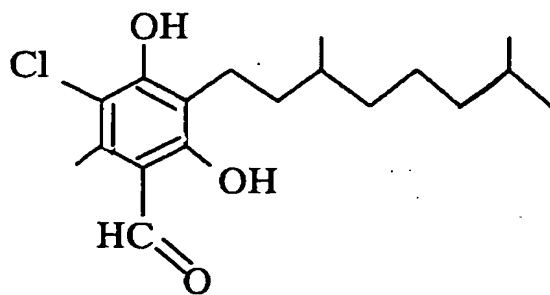
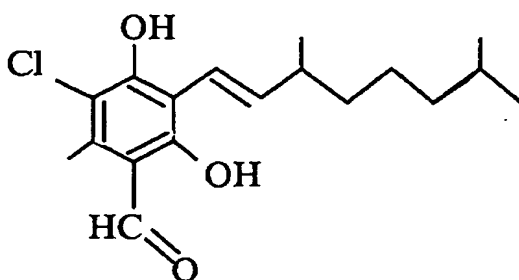
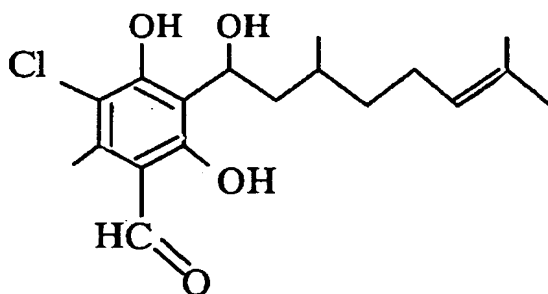
[0022] 上記以外に、次の化合物を例示することができる。

WO 2005/037760

8

PCT/JP2004/015390

[0023] [化3-1]

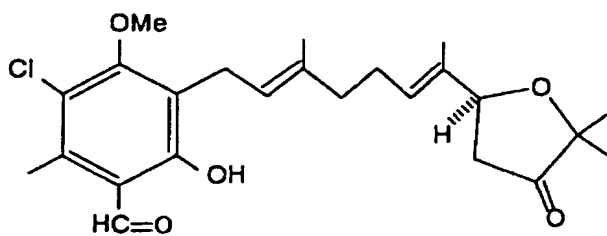
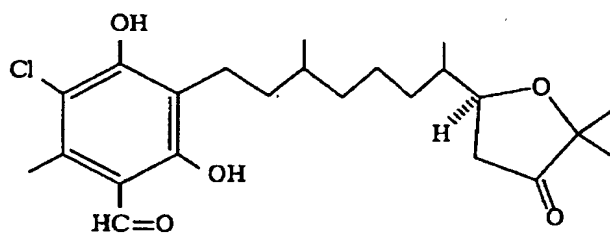
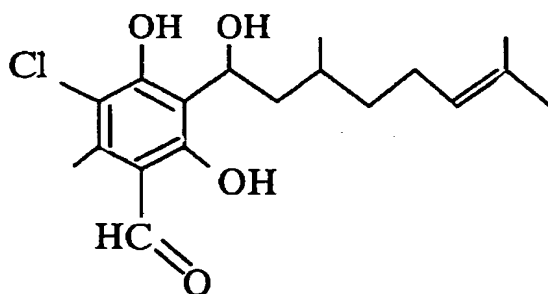
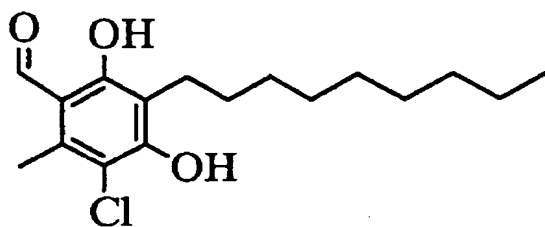


WO 2005/037760

9

PCT/JP2004/015390

[0024] [化3-2]

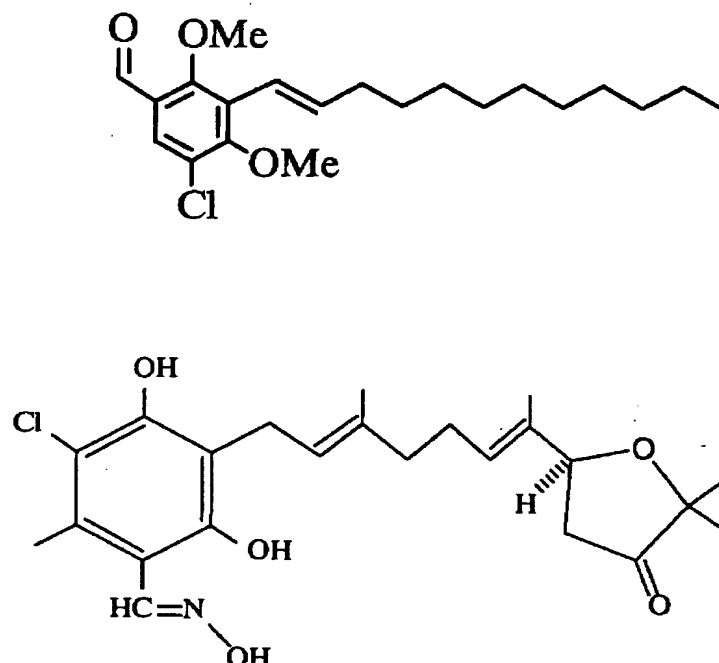


WO 2005/037760

10

PCT/JP2004/015390

[0025] [化3-3]



[0026] で表される化合物。

[0027] ラット血流中で増殖させた *Trypanosoma brucei brucei* 虫体をガラスビーズで機械的に破碎し、遠心分画法によって調製したミトコンドリア標品におけるグリセロール-3リン酸依存性の呼吸に対するアルキル側鎖をもつハロゲンをも有する新規フェノール誘導体の阻害効果を検討した。50%阻害の絶対量はQサイクルの阻害剤として知られるアンチマイシンA3の48, 600、ミクソチアゾールの21, 500、スチグマテリン18, 600pmol/mg蛋白に対して、これらの物質は単独ではアスコフラノンに比べてより低濃度で阻害効果を示した。また、グリセリン添加ではアスコフラノンと同等またはそれ以上の効果があることが判明した。

発明の効果

[0028] 本発明の化合物は、アスコフラノンに比べてより低濃度でアスコフラノンと同等の前記阻害効果を示し、グリセリンを添加した場合は、アスコフラノンに比べてより低濃度でアスコフラノンと同等またはそれ以上の効果を示すという利点がある。

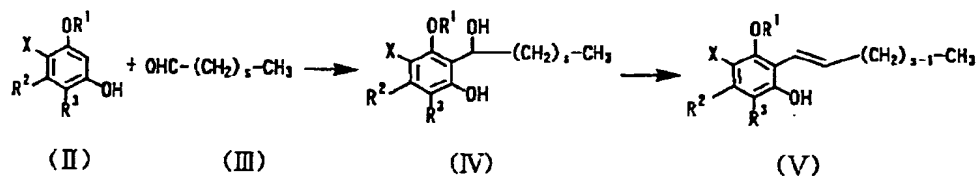
発明を実施するための最良の形態

WO 2005/037760

11

PCT/JP2004/015390

- [0029] 本発明において、炭素数1-7のアルキル基とは、直鎖または分岐鎖の炭素数が1から3までのアルキル基を意味し、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*i*-ブチル基、*s*-ブチル基、*t*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基、*n*-ヘプチル基等が挙げられる。
- [0030] 本発明において、炭素数1-4のアルキル基とは、直鎖または分岐鎖の炭素数が1から4までのアルキル基を意味し、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*i*-ブチル基、*s*-ブチル基、*t*-ブチル基が挙げられる。
- [0031] 本発明において、炭素数1-4のアルコキシ基とは、「炭素数1-4のアルキル基-O-」で示される基で、炭素数1-4のアルキル基は前記と同じ意味を表す。炭素数1-4のアルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*i*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*i*-ブトキシ基、*s*-ブトキシ基、*t*-ブトキシ基が挙げられる。
- [0032] 本発明において、炭素数1-4のアルコキシカルボニル基とは、「炭素数1-4のアルコキシ基-CO-」で示される基で、炭素数1-4のアルキル基は前記と同じ意味を表す。炭素数1-3のアルコキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*n*-プロポキシカルボニル基、*i*-プロポキシカルボニル基、*n*-ブトキシカルボニル基、*i*-ブトキシカルボニル基、*s*-ブトキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基が挙げられる。
- [0033] 本発明において、フェノキシアルキル基とは、「フェニル基-O-炭素数1-4のアルキル基」の形で表される基で、例えば、フェノキシメチル基、フェノキシエチル基、等が挙げられる。
- [0034] 本発明の化合物は、例えば、次のような方法によって製造することができる。
- [0035] [化4]



- [0036] 式(II) (式中、X、R¹、R²、R³は前記と同じ意味を有する)の化合物に式(III)のアル

WO 2005/037760

12

PCT/JP2004/015390

デヒド(式中、sは1～13までの整数を表す)を反応させて、式(IV)の化合物を得る。更に、式(IV)の化合物を脱水反応に付すことにより式(V)の化合物を得る。加えて、式(V)の化合物における側鎖の二重結合を水素化することにより $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_{s-1}-\text{CH}_3$ 、即ち、 $-(\text{CH}_2)_{s-1}-\text{CH}_3$ の形にすることができる。この側鎖 $-(\text{CH}_2)_{s-1}-\text{CH}_3$ 、式(IV)の化合物における $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_s-\text{CH}_3$ および式(V)の化合物における $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_{s-1}-\text{CH}_3$ が、前記式(I)における R^4 に対応する。

[0037] 以下、化合物A～Dの一般的な製法について記載する。

(1) 化合物Aおよび化合物B

式(II)で示される化合物と、式(III)で示されるアルデヒド $\text{OHC}-(\text{CH}_2)_s-\text{CH}_3$ を、塩化マグネシウム、塩化カルシウム、塩化バリウム、塩化サマリウムなどのLewis酸(触媒量から1当量)存在下、0.1から1Mの塩基で、水または有機溶媒、あるいは水-有機溶媒混合系を溶媒として0℃から室温の範囲で5から24時間攪拌する。ここで、塩基とは、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウムなどの水酸化物のほか、トリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデケ-7-エンなどの有機塩基を適宜選択できる。有機溶媒としてはエチレングリコール、メタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類を適宜選択できる。反応混合物は、塩酸で酸性にしてエーテル、酢酸エチル、クロロホルムなどの有機溶媒で抽出、乾燥、濃縮後、シリカゲル薄層クロマトグラフィーにより精製し、 $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_q-\text{CH}_3$ (式中、qは1-13の整数を表す)である本願化合物を製造することができる。

(2) 化合物C

上記(1)において得られた R^4 が、 $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_q-\text{CH}_3$ (式中、qは1-13の整数を表す)である本願化合物を、塩酸、硝酸、硫酸、リン酸などの酸(触媒量から10当量)存在下、酢酸中、室温から還流温度の範囲1から5時間攪拌する。反応混合物は、室温にて、エーテル、酢酸エチル、クロロホルムなどの有機溶媒で抽出、乾燥、濃縮後、シリカゲル薄層クロマトグラフィーにより精製し、 R^4 が、 $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_p-\text{CH}_3$ (式中、pは1-12の整数を表す)である本願化合物を製造することができる。

WO 2005/037760

13

PCT/JP2004/015390

(3)化合物D

上記(2)において得られた R^4 が、 $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_p-\text{CH}_3$ (式中、 p は1-12の整数を表す)である本願化合物を、白金、パラジウム/カーボンなどの触媒存在下、エチレングリコール、メタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、酢酸エチル、酢酸ブチルなどのエステル類、酢酸、プロピオン酸などの酸類を溶媒として用い、0度から還流温度の範囲で、水素雰囲気下にて1から10時間攪拌する。反応混合物を濃縮後、シリカゲル薄層クロマトグラフィーにより精製し、 R^4 が、 $-(\text{CH}_2)_r-\text{CH}_3$ (式中、 r は1-14の整数を表す)である化合物($r=8$ の場合が本願化合物)を製造することができる。

[0038] 本発明の化合物の中には、光学異性体が存在する化合物があるが、それぞれの光学異性体、およびそれらの混合物は全て本発明に含まれる。本発明の薬剤組成物としてはいずれを用いてもよい。なお、光学異性体は、ラセミ体を周知の方法(優先晶出法、光学活性な固定相を用いるカラムクロマトグラフィー、ジアステレオマーを得る方法、等)によって分割することにより得ることができる。

[0039] 本発明の化合物、あるいはその光学異性体の医薬上許容される塩としては、例えば、次のような塩が挙げられる。

[0040] フェノールのOHの塩である場合、Na塩、K塩、Li塩、アンモニウム塩、などが挙げられる。

[0041] R^3 がCOOHである場合は、Na塩、K塩、Li塩、アンモニウム塩などが挙げられる。

[0042] 本発明の医薬組成物において使用する担体としては、医薬品製造の技術分野で周知である任意の添加剤を使用することができる。そのような担体として、賦形剤、希釈剤、湿潤剤、懸濁剤、乳化剤、分散剤、補助剤、甘味剤、着色剤、風味剤、緩衝剤、防腐剤、保存剤、緩衝剤、結合剤、安定化剤等が例示され、目的とする剤形に応じて周知慣用の担体から必要なものを選択することができる。例えば、インドール骨格を持つアルカロイドの酸との塩およびアスコフラノンの塩基との塩を水に溶解したり、懸濁剤、賦形剤および/またはその他の担体と混合して経口投与に適する剤形として製剤化する(するが2回続いていた)ことができる。なお、賦形剤または補助剤としては、例えば、乳糖、種々のデンプン(例えば、トウモロコシデンプン)

WO 2005/037760

14

PCT/JP2004/015390

、キチン、キトサン、ブドウ糖、スクロース、セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸塩、タルク、植物油（例えば、大豆油、ラッカセイ油、オリーブ油）、レシチン等が挙げられる。

[0043] なお、本発明の薬剤組成物は、グリセロールを含有してもよい。添加するグリセロールの量は、必要に応じて適宜調節することができる。

[0044] 本発明にかかわる各化合物の用量は病態、症状により異なるが、トリパノソーマ腸管に寄生するので、経口的投与が望ましく、体重Kgあたり10～1000mgで目的を達成できる。本発明の化合物を薬剤として用いる場合は、例えば、錠剤またはカプセル剤、及び、アルカリで中和して水に溶解したり、懸濁剤、賦形剤又はその補助剤と混合して経口投与に適する剤形として製剤化することが望ましい。また、化合物の胃中での分解を防ぎ、腸管への化合物を分解することなく到達させる腸溶錠が望ましい。賦形剤又はその補助剤としては乳糖、種々の澱粉、ブドウ糖、果糖セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸塩、タルク、植物油、レシチン等を用いて製造することが出来る。

実施例

以下に本発明を実施例に基づいて詳細に説明するが、これは本発明を何ら限定するものではない。

実施例 1

[0045] 2, 4-ジヒドロキシ-3-(1-ヒドロキシドデシル)-6-メチルベンズアルデヒド(化合物番号:195-12)

M. M. Joullie et al., J. Org. Chem., 50, 3997 (1985)に記載の2,4-ジヒドロキシ-6-メチルベンズアルデヒド(91 mg, 0.60 mmol)と、ドデカナール(133 mg, 0.72 mmol)、塩化カルシウム2水和物(59 mg, 0.40 mmol)を0.4 M水酸化カリウムメタノール溶液(2 ml)中で、0℃にて24時間攪拌した。1 M塩酸で酸性にして酢酸エチルで抽出、後処理後、シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)により精製し、2, 4-ジヒドロキシ-3-(1-ヒドロキシドデシル)-6-メチルベンズアルデヒド(58mg, 収率28%)を得た。

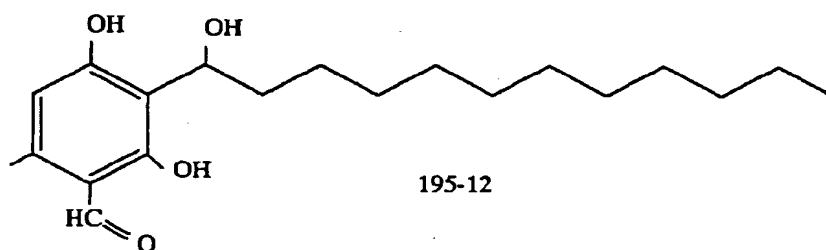
WO 2005/037760

15

PCT/JP2004/015390

[0046] [化5]

2, 4-Dihydroxy-3-(1-hydroxydodecyl)-6-methylbenzaldehyde (195-12)



[0047] ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, $-(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$), 1.2–1.6 (m, 18H, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$), 1.72–1.88 (m, 2H, C(3)-CH(OH)- CH_2-), 2.49 (s, 3H, C(6)- CH_3), 2.55 d, $J = 3.5$ Hz, 1H, C(3)-CHOH-, 5.36–5.41 (m, 1H, C(3)-CH(OH)-), 6.24 (s, 1H, C(5)-H), 9.53 (s, 1H, C(4)-OH), 10.04 (s, 1H, CHO), 12.76 (s, 1H, C(2)-OH); IR (neat) 3300–3500, 2950, 2850, 1636, 1278, 1234, 1192, 591 cm^{-1} .

この他に、2, 4-ジヒドロキシ-3-(1-ヒドロキシプロピル)-6-メチルベンズアルデヒド(195-3)、2, 4-ジヒドロキシ-3-(1-ヒドロキシペンチル)-6-メチルベンズアルデヒド(195-5)、2, 4-ジヒドロキシ-3-(1-ヒドロキシヘプチル)-6-メチルベンズアルデヒド(195-7)、2, 4-ジヒドロキシ-3-(1-ヒドロキシノニル)-6-メチルベンズアルデヒド(195-9)、2, 4-ジヒドロキシ-3-(1-ヒドロキシデシル)-6-メチルベンズアルデヒド(195-10)についても、それぞれ対応する出発原料を用いて、同様の反応により合成した。

実施例 2

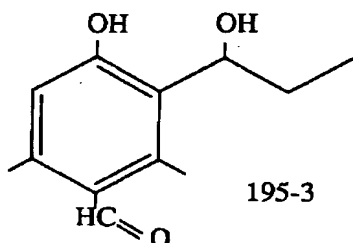
[0048] 2, 4-ジヒドロキシ-3-(1-ヒドロキシプロピル)-6-メチルベンズアルデヒド(化合物番号:195-3)

WO 2005/037760

16

PCT/JP2004/015390

[0049] [化6]

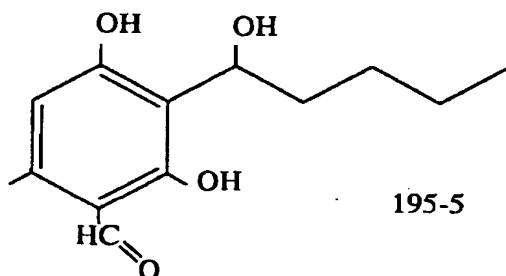
2,4-Dihydroxy-3-(1-hydroxypropyl)-6-methylbenzaldehyde (195-3)

[0050] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.01 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.77–1.91 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.48 (s, 3H, C(6)- CH_3), 2.69 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, C(3)- $\text{CHOH}-$), 5.28 (ddd, $J = 3.5, 5.2, 8.0$ Hz, 1H, C(3)- $\text{CHOH}-$), 6.23 (s, 1H, C(5)-H), 9.57 (s, 1H, C(4)-OH), 10.02 (s, 1H, CHO), 12.75 (s, 1H, C(2)-OH); IR (KBr): 3200–3500, 2934, 1630, 1580, 1285, 1232, 1185, 1169 cm^{-1} .

実施例 3

[0051] 2,4-ジヒドロキシ-3-(1-ヒドロキシペンチル)-6-メチルベンズアルデヒド(化合物番号:195-5)

[0052] [化7]

2,4-Dihydroxy-3-(1-hydroxypentyl)-6-methylbenzaldehyde (195-5)

[0053] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.91 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 1.3–1.5 (m, 4H, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 1.72–1.90 (m, 2H, C(3)- $\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$), 2.48 (s, 3H, C(6)- CH_3), 2.73 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H, C(3)- $\text{CHOH}-$), 5.38 (ddd, $J = 3.4, 4.6, 8.1$ Hz, 1H, C(3)- $\text{CHOH}-$),

WO 2005/037760

17

PCT/JP2004/015390

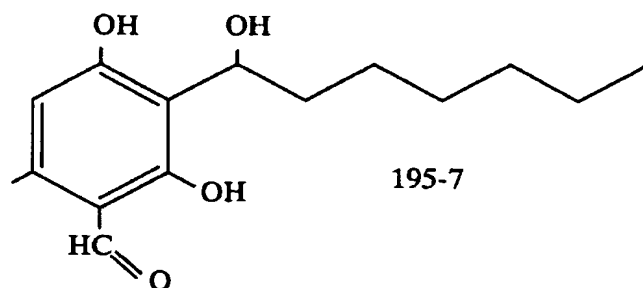
6.23 (s, 1H, C(5)-H), 9.57 (s, 1H, C(4)-OH), 10.03 (s, 1H, CHO), 12.75 (s, 1H, C(2)-OH); IR (neat): 3100-3500, 2950, 2932, 2872, 1715, 1630, 1370, 1286, 1232, 1192 cm^{-1} .

実施例 4

[0054] 2,4-ジヒドロキシ-3-(1-ヒドロキシヘプチル)-6-メチルベンズアルデヒド(化合物番号:195-7)

[0055] [化8]

2,4-Dihydroxy-3-(1-hydroxyheptyl)-6-methylbenzaldehyde (195-7)



[0056] ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.89 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), 1.23-1.50 (m, 8H, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), 1.72-1.88 (m, 2H, C(3)-CH(OH)- CH_2 -), 2.49 (s, 3H, C(6)- CH_3), 2.54 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, C(3)-CHOH-), 5.39 (ddd, $J = 3.3, 4.8, 8.1$ Hz, 1H, C(3)-CHOH-), 6.24 (s, 1H, C(5)-H), 9.51 (s, 1H, C(4)-OH), 10.04 (s, 1H, CHO), 12.76 (s, 1H, C(2)-OH); IR (neat): 3100-3500, 2935, 2862, 1707, 1630, 1369, 1281, 1236, 1192 cm^{-1} .

実施例 5

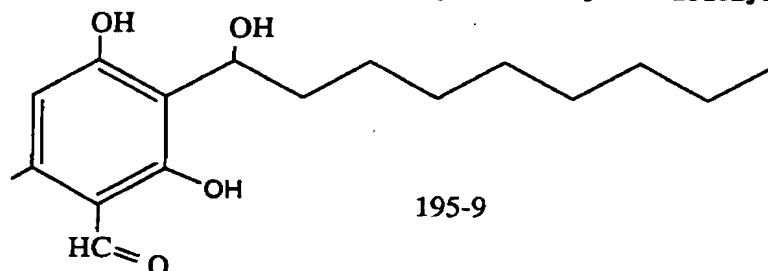
[0057] 2,4-ジヒドロキシ-3-(1-ヒドロキシノニル)-6-メチルベンズアルデヒド(化合物番号:195-9)

WO 2005/037760

18

PCT/JP2004/015390

[0058] [化9]

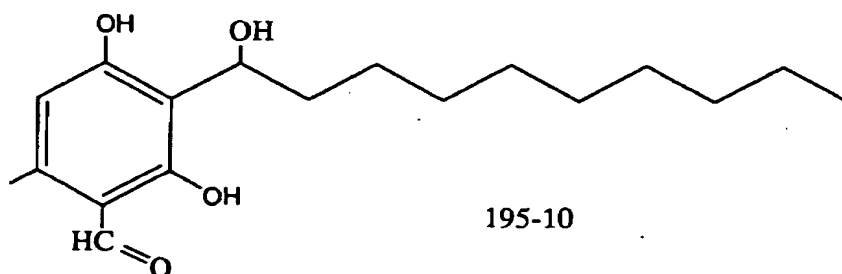
2,4-Dihydroxy-3-(1-hydroxynonyl)-6-methylbenzaldehyde (195-9)

[0059] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.85 (t, $J = 6.2$ Hz, 3H, $-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$), 1.1–1.6 (m, 12H, $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$), 1.72–1.88 (m, 2H, $\text{C}(3)-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$), 2.49 (s, 3H, $\text{C}(6)-\text{CH}_3$), 2.54 (br s, 1H, $\text{C}(3)-\text{CHOH}-$), 5.36 (dd, $J = 5.1, 7.8$ Hz, 1H, $\text{C}(3)-\text{CHOH}-$), 6.22 (s, 1H, $\text{C}(5)-\text{H}$), 9.56 (br s, 1H, $\text{C}(4)-\text{OH}$), 10.01 (s, 1H, CHO), 12.72 (s, 1H, $\text{C}(2)-\text{OH}$); IR (KBr): 3200–3600, 2925, 2855, 1632, 1288, 1234, 1192 cm^{-1} .

実施例 6

[0060] 2,4-ジヒドロキシ-3-(1-ヒドロキシデシル)-6-メチルベンズアルデヒド(化合物番号:195-10)

[0061] [化10]

2,4-Dihydroxy-3-(1-hydroxydecyl)-6-methylbenzaldehyde (195-10)

[0062] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.86 (t, $J = 6.5$ Hz, 3H, $-(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$), 1.2–1.6 (m, 14H, $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$), 1.6–1.9 (m, 2H, $\text{C}(3)-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$), 2.48 (s, 3H, $\text{C}(6)-\text{CH}_3$), 2.73 (br s, 1H, $\text{C}(3)-\text{CHOH}-$), 5.36 (dd, $J = 5.3, 7.7$ Hz, 1H, $\text{C}(3)-\text{CHOH}-$), 6.22 (s,

WO 2005/037760

19

PCT/JP2004/015390

^1H , C(5)-H), 9.56 (s, 1H, C(4)-OH), 10.01 (s, 1H, CHO), 12.72 (s, 1H, C(2)-OH);
IR (neat) 3200–3500, 2928, 2858, 1624, 1468, 1360, 1285, 1232, 1196, 781 cm^{-1} .

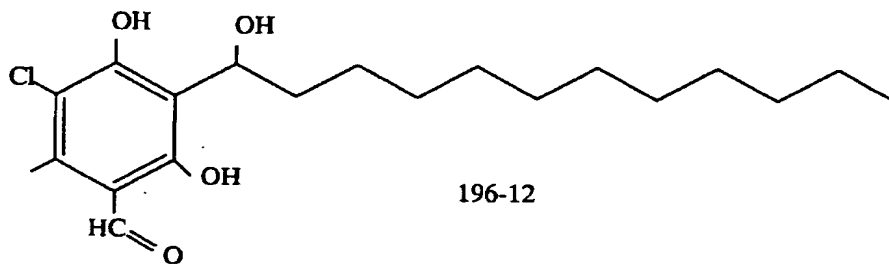
実施例 7

[0063] 5-クロロ-2, 4-ジヒドロキシ-3-(1-ヒドロキシドデシル)-6-メチルベンズアルデヒド(化合物番号:196-12)

M. M. Joullie et al., J. Org. Chem., 50, 3997 (1985)に記載の5-クロロ-2, 4-ジヒドロキシ-6-メチルベンズアルデヒド(112mg, 0.60mmol)と、ドデカナール(133 mg, 0.72mmol)、塩化カルシウム2水和物(58mg, 0.40mmol)を0.4M水酸化カリウムメタノール溶液(2ml)中で、0°Cにて24時間攪拌した。1M塩酸で酸性にして酢酸エチルで抽出、後処理後、シリカゲル薄層クロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=15:1)により精製し、5-クロロ-2, 4-ジヒドロキシ-6-メチルベンズアルデヒド(68mg, 61%回収)と5-クロロ-2, 4-ジヒドロキシ-3-(1-ヒドロキシドデシル)-6-メチルベンズアルデヒド(45mg, 収率20%)を得た。

[0064] [化11]

5-Chloro-2,4-dihydroxy-3-(1-hydroxydodecyl)-6-methylbenzaldehyde (196-12)



[0065] ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.88 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H, $-(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$), 1.15–1.55 (m, 18H, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$), 1.65–1.91 (m, 2H, C(3)-CH(OH)- CH_2-), 2.59 (s, 3H, C(6)- CH_3), 3.09 (br s, 1H, C(3)-CH(OH) CH_2), 5.34 (dd, $J = 5.0, 7.7$ Hz, 1H, C(3)-CH(OH)CH $_2$), 9.90 (br s, 1H, C(4)-OH), 10.08 (s, 1H, CHO), 12.79 (s, 1H, C(2)-OH);
IR(KBr): 3000–3600, 2928, 2860, 1624, 1460, 1373, 1285, 1225 cm^{-1} .

この他に、5-クロロ-2, 4-ジヒドロキシ-3-(1-ヒドロキシプロピル)-6-メチルベンズアルデヒド(196-3)、5-クロロ-2, 4-ジヒドロキシ-3-(1-ヒドロキシペンチル)-6-

WO 2005/037760

20

PCT/JP2004/015390

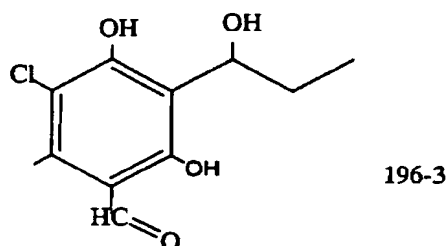
ーメチルベンズアルデヒド(196-5)、5-クロロ-2, 4-ジヒドロキシ-3-(1-ヒドロキシ
 ヘプチル)-6-メチルベンズアルデヒド(196-7)、5-クロロ-2, 4-ジヒドロキシ-3-(
 1-ヒドロキシノニル)-6-メチルベンズアルデヒド(196-9)、5-クロロ-2, 4-ジヒドロ
 キシ-3-(1-ヒドロキシデシル)-6-メチルベンズアルデヒド(196-10)についても、
 それぞれ対応する出発原料を用いて、同様の反応により合成した。

実施例 8

[0066] 5-クロロ-2, 4-ジヒドロキシ-3-(1-ヒドロキシプロピル)-6-メチルベンズアルデヒ
 ド(化合物番号: 196-3)

[0067] [化12]

5-Chloro-2,4-dihydroxy 3-(1-hydroxypropyl)-6-methylbenzaldehyde (196-3)



[0068] ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.00 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.75-1.91 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.59 (s, 3H, C(6)- CH_3), 3.31 (br s, 1H, C(3)- $\text{CHOH}-$), 5.28 (dd, $J = 5.4, 7.4$ Hz, 1H, C(3)- $\text{CHOH}-$), 10.00 (br s, 1H, C(4)-OH), 10.08 (s, 1H, CHO), 12.79 (s, 1H, C(2)-OH); IR (KBr): 3100-3600, 2980, 2935, 1620, 1373, 1286, 1225, 1138 cm^{-1}

実施例 9

[0069] 5-クロロ-2, 4-ジヒドロキシ-3-(1-ヒドロキシペンチル)-6-メチルベンズアルデヒ
 ド(化合物番号: 196-5)

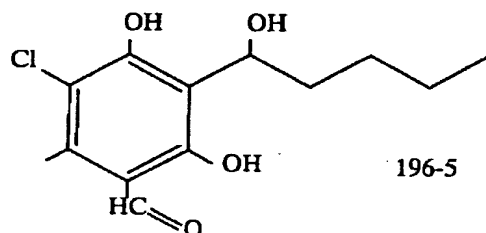
WO 2005/037760

21

PCT/JP2004/015390

[0070] [化13]

2,4-Dihydroxy-3-(1-hydroxypentyl)-6-methylbenzaldehyde (196-5)



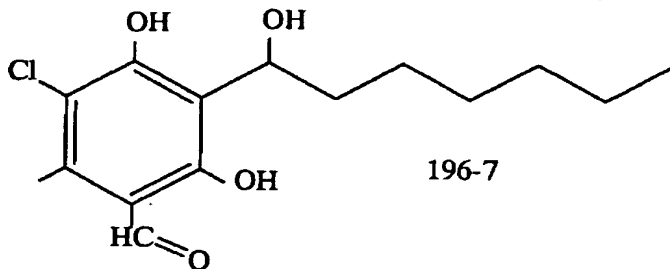
[0071] ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.91 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 1.3–1.5 (m, 4H, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 1.72–1.90 (m, 2H, C(3)–CH(OH)– CH_2 –), 2.61 (s, 3H, C(6)– CH_3), 2.96 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H, C(3)– CHOH –), 5.38 (dt, $J = 4.4, 8.0$ Hz, 1H, C(3)– CHOH –), 9.90 (s, 1H, C(4)–OH), 10.02 (s, 1H, CHO), 12.82 (s, 1H, C(2)–OH); IR (neat): 3100–3600, 2950, 2932, 2862, 1711, 1624, 1574, 1450, 1373, 1285, 1227, 1138, 758 cm^{-1} .

実施例 10

[0072] 5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-3-(1-ヒドロキシヘプチル)-6-メチルベンズアルデヒド (化合物番号: 196-7)

[0073] [化14]

2,4-Dihydroxy-3-(1-hydroxyheptyl)-6-methylbenzaldehyde (196-7)



[0074] ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.87 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), 1.23–1.53 (m, 8H, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), 1.69–1.88 (m, 2H, C(3)–CH(OH)– CH_2 –), 2.58 (s, 3H, C(6)– CH_3), 3.69 (br s,

WO 2005/037760

22

PCT/JP2004/015390

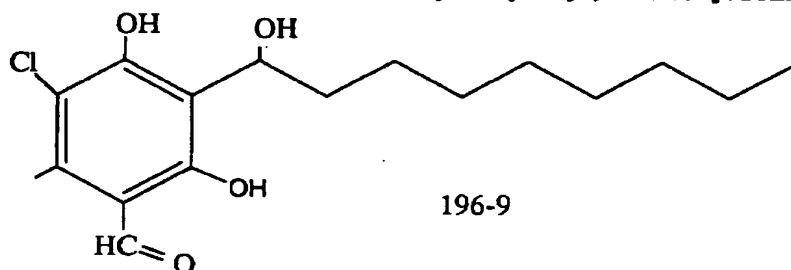
1H, C(3)-CHOH-), 5.32 (dd, J = 4.8, 7.8 Hz, 1H, C(3)-CHOH-), 10.08 (s, 1H, CHO), 10.17 (br s, 1H, C(4)-OH), 12.78 (s, 1H, C(2)-OH); IR (neat): 3100-3500, 2935, 2862, 1715, 1626, 1450, 1369, 1288, 1225, 1136 cm⁻¹.

実施例 11

[0075] 5-クロロ-2, 4-ジヒドロキシ-3-(1-ヒドロキシノニル)-6-メチルベンズアルデヒド(化合物番号:196-9)

[0076] [化15]

5-Chloro-2,4-dihydroxy-3-(1-hydroxynonyl)-6-methylbenzaldehyde (196-9)



[0077] ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.87(t, J = 6.8 Hz, 3H, -(CH₂)₇CH₃), 1.2-1.6 (m, 12H, -CH₂- (CH₂)₆CH₃), 1.69-1.94 (m, 2H, C(3)-CH(OH)-CH₂-), 2.61 (s, 3H, C(6)-CH₃), 2.80 (d, J = 3.5 Hz, 1H, C(3)-CH(OH)CH₂), 5.33-5.41 (m, 1H, C(3)-CH(OH)CH₂), 9.82 (s, 1H, C(4)-OH), 10.11 (s, 1H, CHO), 12.81 (s, 1H, C(2)-OH); IR (KBr): 3000-3600, 2928, 2858, 1624, 1454, 1373, 1285, 1231 cm⁻¹.

実施例 12

[0078] 5-クロロ-2, 4-ジヒドロキシ-3-(1-ヒドロキシデシル)-6-メチルベンズアルデヒド(化合物番号:196-10)

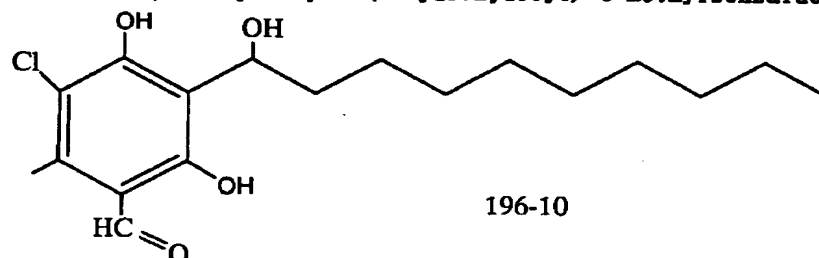
WO 2005/037760

23

PCT/JP2004/015390

[0079] [化16]

5-Chloro-2,4-dihydroxy-3-(1-hydroxydecyl)-6-methylbenzaldehyde (196-10)



[0080] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.87 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H, $-(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$), 1.15–1.55 (m, 14H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 1.65–1.90 (m, 2H, $\text{C}(3)-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$), 2.58 (s, 3H, $\text{C}(6)-\text{CH}_3$), 3.15 (br s, 1H, $\text{C}(3)-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$), 5.33 (dd, $J = 5.1, 8.1$ Hz, 1H, $\text{C}(3)-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$), 9.92 (br s, 1H, $\text{C}(4)-\text{OH}$), 10.08 (s, 1H, CHO), 12.78 (s, 1H, $\text{C}(2)-\text{OH}$);
 IR(KBr): 3000–3600, 2922, 2858, 1618, 1450, 1371, 1285, 1231 cm^{-1} .

実施例 13

[0081] 5-クロロ-3-(1-ドデセニル)-2,4-ジヒドロキシ-6-メチルベンズアルデヒド(化合物番号:200-12)

5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-3-(1-ヒドロキシドデシル)-6-メチルベンズアルデヒド(33mg, 0.089mmol)を、85%リン酸(0.024ml)存在下、酢酸(2ml)中、還流温度で1.5時間攪拌した。室温に冷却し、酢酸エチルで抽出、後処理後、シリカゲル薄層クロマトグラフィー(クロロホルム)により精製し、5-クロロ-3-(1-ドデセニル)-2,4-ジヒドロキシ-6-メチルベンズアルデヒド(24mg, 収率76%)を得た。

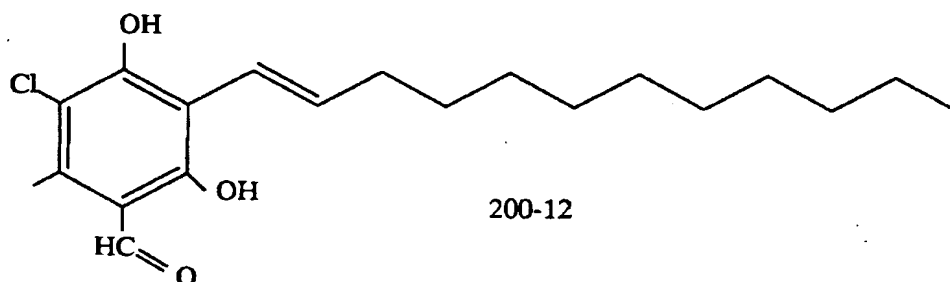
WO 2005/037760

24

PCT/JP2004/015390

[0082] [化17]

5-Chloro-3-(1-dodecenyl)-2,4-dihydroxy-6-methylbenzaldehyde (200-12)



[0083] ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.88 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H, $-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$), 1.22–1.40 (m, 14H, $-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$), 1.43–1.55 (m, 2H, $\text{C}(3)-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 2.22–2.30 (m, 2H, $\text{C}(3)-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$), 2.62 (s, 3H, $\text{C}(6)-\text{CH}_3$), 6.52 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, $\text{C}(3)-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$), 6.57 (s, 1H, $\text{C}(4)-\text{OH}$), 6.65 (dt, $J = 6.5, 16.2$ Hz, $\text{C}(3)-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$), 10.15 (s, 1H, CHO), 13.04 (s, 1H, $\text{C}(2)-\text{OH}$); IR(KBr) 3200–3600, 2915, 2849, 1617, 1419, 1283, 1228, 1141, 975 cm^{-1} .

この他に、3-(1-デセニル)-2,4-ジヒドロキシベンズアルデヒド(197-10)、3-(1-ドデセニル)-2,4-ジヒドロキシ-6-メチルベンズアルデヒド(198-12)、5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-6-メチル-3-(1-プロペニル)ベンズアルデヒド(200-3)、5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-6-メチル-3-(1-ペンテニル)ベンズアルデヒド(200-5)、5-クロロ-3-(1-ヘプテニル)-2,4-ジヒドロキシ-6-メチルベンズアルデヒド(200-7)、5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-6-メチル-3-(1-ノネニル)ベンズアルデヒド(200-9)、5-クロロ-3-(1-デセニル)-2,4-ジヒドロキシ-6-メチルベンズアルデヒド(200-10)についても、対応するアルコール体から同様の反応により得ることができた。

実施例 14

[0084] 3-(1-デセニル)-2,4-ジヒドロキシベンズアルデヒド(化合物番号:197-10)

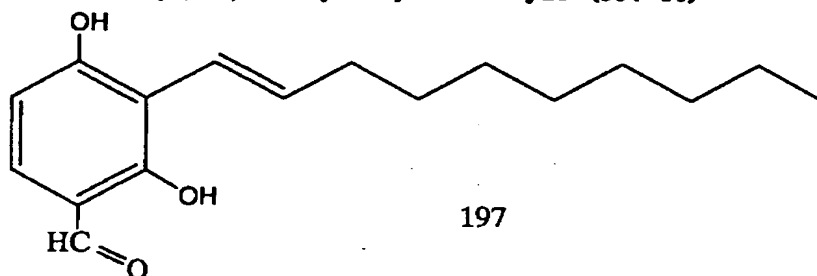
WO 2005/037760

25

PCT/JP2004/015390

[0085] [化18]

3-(1-Decenyl)-2,4-dihydroxybenzaldehyde (197-10)



[0086] Mp 60-62°C

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, $-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$), 1.15-1.44 (m, 10H, $-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$), 1.44-1.56 (m, 2H, C(3)-CH=CH-CH₂-CH₂-), 2.24-2.35 (m, 2H, C(3)-CH=CH-CH₂-), 6.24 (dt, $J = 6.6, 16.5$ Hz, 1H, C(3)-CH=CH-CH₂-), 6.35 (br s, 1H, C(4)-OH), 6.41 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, C(3)-CH=CH-CH₂-), 6.56 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, C(5)-H), 7.31 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, C(6)-H), 9.70 (s, 1H, CHO), 11.83 (s, 1H, C(2)-OH); IR(KBr) 3100-3600, 2926, 2852, 1611, 1490, 1317, 1255, 975 cm^{-1} .

実施例 15

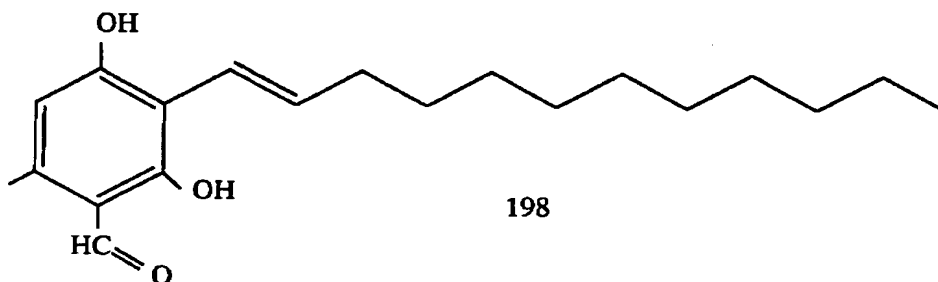
[0087] 3-(1-ドデセニル)-2,4-ジヒドロキシ-6-メチルベンズアルデヒド(化合物番号:198-12)

WO 2005/037760

26

PCT/JP2004/015390

[0088] [化19]

3-(1-Dodecenyl)-2,4-dihydroxy-6-methylbenzaldehyde (198-12)

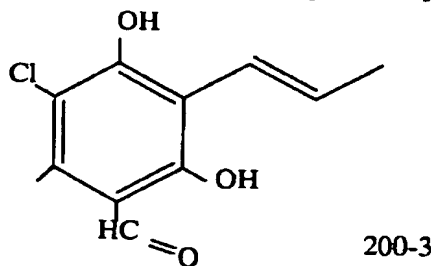
[0089] Mp 103-105°C

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.88 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H, $-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$), 1.18-1.40 (m, 14H, $-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$), 1.44-1.54 (m, 2H, $\text{C}(3)-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 2.23-2.32 (m, 2H, $\text{C}(3)-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$), 2.51 (s, 3H, $\text{C}(6)-\text{CH}_3$), 6.15 (dt, $J = 6.6, 16.5$ Hz, 1H, $\text{C}(3)-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$), 6.26 (br s, 1H, $\text{C}(4)-\text{OH}$), 6.30 (s, 1H, $\text{C}(5)-\text{H}$), 6.38 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, $\text{C}(3)-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$), 10.09 (s, 1H, $\text{C}(1)-\text{CHO}$), 12.81 (s, 1H, $\text{C}(2)-\text{OH}$); IR(KBr) 3100-3500, 2920, 2851, 1602, 1257, 975 cm^{-1} .

実施例 16

[0090] 5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-6-メチル-3-(1-プロペニル)ベンズアルデヒド(化合物番号:200-3)

[0091] [化20]

5-Chloro-2,4-dihydroxy-6-methyl-3-(1-propenyl)benzaldehyde (200-3)

[0092] Mp 119-121°C

WO 2005/037760

27

PCT/JP2004/015390

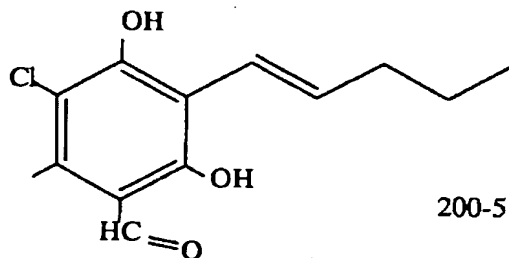
^1H NMR (CDCl_3) δ 1.96 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$), 2.62 (s, 3H, C(6)- CH_3), 6.55 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, C(3)- $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$), 6.58 (s, 1H, C(4)-OH), 6.67 (dq, $J = 6.4, 16.1$ Hz, 1H, C(3)- $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$), 10.15 (s, 1H, CHO), 13.05 (s, 1H, C(2)-OH); IR(KBr) : 3200-3600, 2926, 1620, 1415, 1286, 1258, 1130, 978, 793 cm^{-1} .

実施例 17

[0093] 5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-6-メチル-3-(1-ペンテニル)ベンズアルデヒド(化合物番号:200-5)

[0094] [化21]

5-Chloro-2,4-dihydroxy-6-methyl-3-(1-pentenyl)benzaldehyde (200-5)



[0095] Mp 121-122°C

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.97 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.48-1.56 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.23-2.28 (m, 2H, C(3)- $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$), 2.62 (s, 3H, C(6)- CH_3), 6.53 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H, C(3)- $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$), 6.59 (s, 1H, C(4)-OH), 6.66 (dt, $J = 6.9, 16.3$ Hz, C(3)- $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$), 10.15 (s, 1H, CHO), 13.06 (s, 1H, C(2)-OH); IR(KBr) : 3100-3500, 2957, 2928, 1622, 1414, 1283, 1231, 1138, 1117, 984, 843, 791 cm^{-1} .

実施例 18

[0096] 5-クロロ-3-(1-ヘプテニル)-2,4-ジヒドロキシ-6-メチルベンズアルデヒド(化合物番号:200-7)

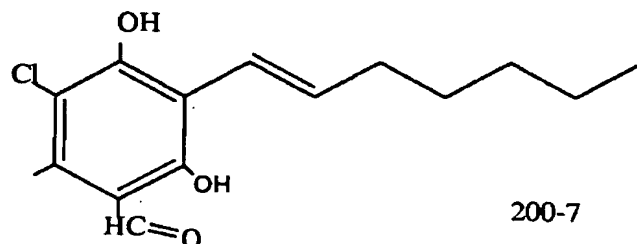
WO 2005/037760

28

PCT/JP2004/015390

[0097] [化22]

5-Chloro-3-(1-heptenyl)-2,4-dihydroxy-6-methylbenzaldehyde (200-7)



[0098] Mp 96-97°C

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.90 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 1.30-1.38 (m, 4H, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 1.45-1.53 (m, 2H, $\text{C}(3)-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 2.24-2.29 (m, 2H, $\text{C}(3)-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$), 2.62 (s, 3H, $\text{C}(6)-\text{CH}_3$), 6.53 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H, $\text{C}(3)-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$), 6.59 (s, 1H, $\text{C}(4)-\text{OH}$), 6.66 (dt, $J = 6.9, 16.3$ Hz, $\text{C}(3)-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$), 10.15 (s, 1H, CHO), 13.06 (s, 1H, $\text{C}(2)-\text{OH}$); IR(KBr) : 3100-3500, 2926, 2854, 1614, 1599, 1418, 1288, 1229, 1136, 980, 772 cm^{-1} .

元素分析: (実測値) C, 63.46; H, 6.66; Cl, 12.65%. ($\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{Cl}$: に対する計算値)
C, 63.71; H, 6.77; Cl, 12.54%.

実施例 19

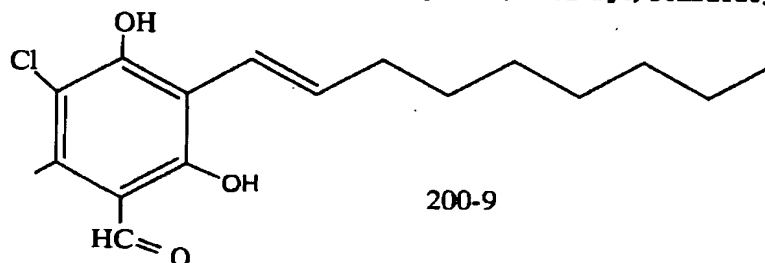
[0099] 5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-6-メチル-3-(1-ノネニル)ベンズアルデヒド(化合物番号:200-9)

WO 2005/037760

29

PCT/JP2004/015390

[0100] [化23]

5-Chloro-2,4-dihydroxy-6-methyl-3-(1-nonenyl)benzaldehyde (200-9)

200-9

[0101] Mp 79.5–80.5°C

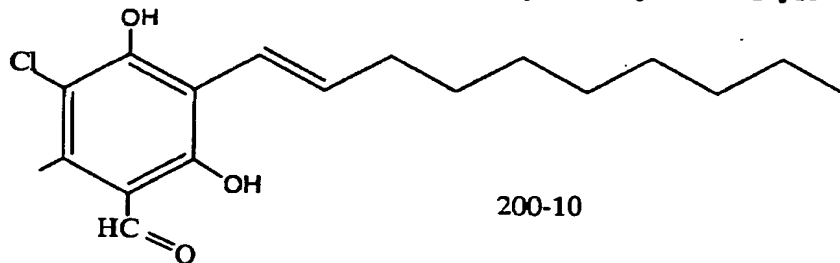
^1H NMR (CDCl_3) δ 0.88 (t, $J = 6.5$ Hz, 3H, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), 1.23–1.40 (m, 8H, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), 1.42–1.55 (m, 2H, $\text{C}(3)-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 2.22–2.30 (m, 2H, $\text{C}(3)-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$), 2.62 (s, 3H, $\text{C}(6)-\text{CH}_3$), 6.52 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, $\text{C}(3)-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$), 6.57 (s, 1H, $\text{C}(4)-\text{OH}$), 6.65 (dt, $J = 6.5, 16.2$ Hz, $\text{C}(3)-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$), 10.15 (s, 1H, CHO), 13.04 (s, 1H, $\text{C}(2)-\text{OH}$); IR(KBr) : 3200–3600, 2922, 2850, 1614, 1416, 1232, 1134, 980, 793 cm^{-1} .

MS m/z 312 ($M+2$, 9), 310 ($M+$, 25), 201 (35), 199 (100).

実施例 20

[0102] 5-クロロ-3-(1-デセニル)-2,4-ジヒドロキシ-6-メチルベンズアルデヒド(化合物番号:200-10)

[0103] [化24]

5-Chloro-3-(1-decenyl)-2,4-dihydroxy-6-methylbenzaldehyde (200-10)

200-10

[0104] Mp 83–84°C

WO 2005/037760

30

PCT/JP2004/015390

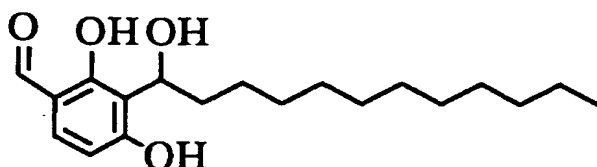
^1H NMR (CDCl_3) δ 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, $-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$), 1.22–1.40 (m, 10H, $-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$), 1.45–1.55 (m, 2H, C(3)–CH=CH–CH₂–CH₂–), 2.22–2.30 (m, 2H, C(3)–CH=CH–CH₂–), 2.62 (s, 3H, C(6)–CH₃), 6.52 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, C(3)–CH=CH–CH₂–), 6.57 (s, 1H, C(4)–OH), 6.65 (dt, $J = 6.5, 16.2$ Hz, C(3)–CH=CH–CH₂–), 10.15 (s, 1H, CHO), 13.04 (s, 1H, C(2)–OH); IR(KBr) 3200–3600, 2922, 2850, 1617, 1420, 1231, 1142, 975, 595 cm^{-1} .

元素分析: (実測値) C, 66.38; H, 7.60; Cl, 10.85%. ($\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{Cl}$: に対する計算値) C, 66.55; H, 7.76; Cl, 10.91%

実施例 21

[0105] 2, 4-ジヒドロキシ-3-(1-ヒドロキシドデシル)ベンズアルデヒド(化合物番号: 201-12)

[0106] [化25]



2, 4-Dihydroxy-3-(1-hydroxydodecyl)benzaldehyde (201-12)

[0107] 2,4-ジヒドロキシベンズアルデヒド(1.39 g, 10.0 mmol)と、ドデカナール(2.21 g, 12.0 mmol)、塩化カルシウム2水和物(1.03 g, 7.0 mmol)をメタノール(21 ml)に溶かし、0 (Cにて水酸化カリウムメタノール溶液(1.0 M, 14 ml)を加え、24時間攪拌した。1 M塩酸で酸性にして酢酸エチルで抽出、後処理後、粗生成物(2.84 g)をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)により精製し、2,4-ジヒドロキシ-3-(1-ヒドロキシドデシル)ベンズアルデヒド(無色固体1.65 g, 収率51%)と、2,4-ジヒドロキシベンズアルデヒド(552 mg, 回収率40%)を得た。

Mp 94–95 °C

^1H NMR (CDCl_3) 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, $-(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$), 1.20–1.55 (m, 18H, $-(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$), 1.73–1.91 (m, 2H, C(3)–CH(OH)–CH₂–), 2.59 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H,

WO 2005/037760

31

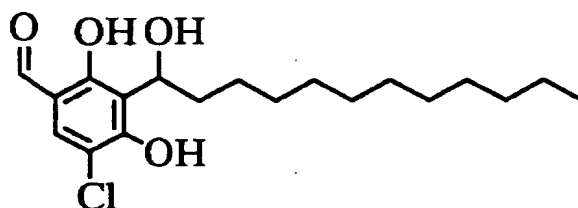
PCT/JP2004/015390

C(3)-CH(OH)-), 5.40-5.46 (m, 1H, C(3)-CH(OH)-), 6.50 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, C(5)-H), 7.34 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, C(6)-H), 9.59 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 11.78 (s, 1H, C(2)-OH); IR (KBr) 3200-3600, 2926, 2860, 1711, 1624, 1489, 1229 cm^{-1} .

実施例 22

[0108] 5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-3-(1-ヒドロキシドデシル)ベンズアルデヒド化合物番号:202-12)

[0109] [化26]



5-Chloro-2,4-dihydroxy-3-(1-hydroxydodecyl)benzaldehyde (202-12)

[0110] 5-クロロ-2,4-ジヒドロキシベンズアルデヒド (493 mg, 2.86 mmol) と、ドデカナール (641 mg, 3.48 mmol)、塩化カルシウム2水和物 (302 mg, 2.03 mmol) をメタノール (6 ml) に溶かし、0℃にて水酸化カリウムメタノール溶液 (1.0 M, 4.0 ml) を加え、24時間攪拌した。1 M塩酸で酸性にして酢酸エチルで抽出、後処理後、粗生成物 (1.18 g) をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=7:1) により精製し、5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-3-(1-ヒドロキシドデシル)ベンズアルデヒド (無色固体 475 mg, 収率46%) と、5-クロロ-2,4-ジヒドロキシベンズアルデヒド (209 mg, 回収率42%) を得た。

Mp 78-79 °C; ^1H NMR (CDCl_3) 0.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, $-(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$), 1.20-1.65 (m, 18H, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$), 1.73-1.92 (m, 2H, C(3)-CH(OH)- CH_2 -), 2.77 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H, C(3)-CH(OH)-), 5.39-5.43 (m, 1H, C(3)-CH(OH)-), 7.45 (s, 1H, C(6)-H), 9.64 (s, 1H, C(4)-OH), 9.91 (s, 1H, CHO), 11.62 (s, 1H, C(2)-OH); IR (KBr) 3445, 2926, 2839, 1637, 1308, 1232, 725 cm^{-1} .

この他に、5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-3-(1-ヒドロキシドデシル)安息香酸メチル

WO 2005/037760

32

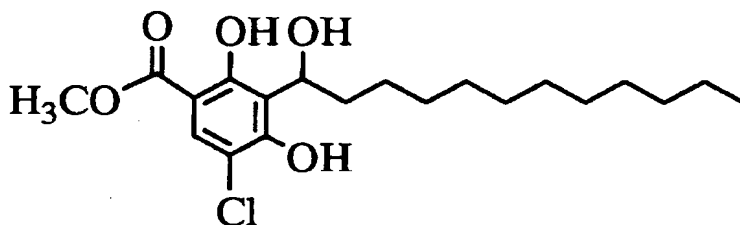
PCT/JP2004/015390

(205-12), 3-クロロ-4,6-ジヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-6-オクテニル)-2-メチルベンズアルデヒド (220)についても、対応するアルデヒドを側鎖前駆体とする同様の反応により合成した。

実施例 23

[0111] 5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-3-(1-ヒドロキシドデシル)安息香酸メチル(化合物番号:205-12)

[0112] [化27]



Methyl 5-Chloro-2,4-dihydroxy-3-(1-hydroxydodecyl)benzoate (205-12)

[0113] Mp 96-97 °C

^1H NMR (CDCl_3) 0.89 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, $-(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$), 1.22-1.65 (m, 18H, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$), 1.73-1.92 (m, 2H, $\text{C}(3)-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$), 2.78 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H, $\text{C}(3)-\text{CH}(\text{OH})-$), 3.92 (s, 1H, COOCH_3), 5.38-5.42 (m, 1H, $\text{C}(3)-\text{CH}(\text{OH})-$), 7.77 (s, 1H, $\text{C}(6)-\text{H}$), 9.52 (s, 1H, $\text{C}(4)-\text{OH}$), 11.18 (s, 1H, $\text{C}(2)-\text{OH}$); IR (KBr) 3474, 2918, 2860, 1674, 1348, 1250, 1209, 793 cm^{-1} .

実施例 24

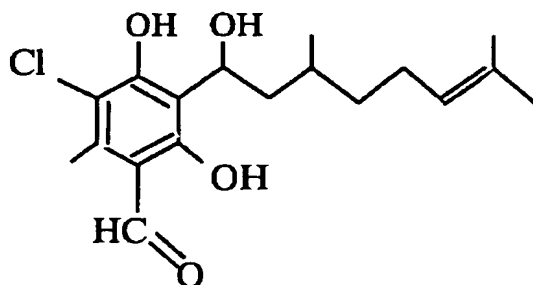
[0114] 3-クロロ-4,6-ジヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-6-オクテニル)-2-メチルベンズアルデヒド(化合物番号:220)

WO 2005/037760

33

PCT/JP2004/015390

[0115] [化28]



3-Chloro-4,6-dihydroxy-5-(1-hydroxy-3,7-dimethyl-6-octenyl)-2-methylbenzaldehyde (220)

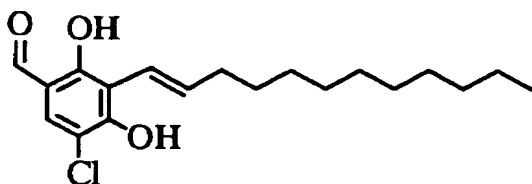
[0116] 無色シロップ状液体 (Colorless syrup)

^1H NMR (CDCl_3) 0.98 and 0.99 (two d, $J = 6.4$ Hz, 3H, CHCH_3), 1.15–1.50 (m, 2H), 1.56–1.77 (m + s (1.595 and 1.602, CH_3) + s (1.67 and 1.68, CH_3), 8H), 1.84–2.09 (m, 3H), 2.57 (s, 3H, $\text{C}(2)\text{-CH}_3$), 3.23 (br s, 1H, $\text{C}(3)\text{-CH}(\text{OH})\text{-}$), 5.05–5.11 (m, 1H, $\text{-CH=C}(\text{CH}_3)_2$), 5.40–5.45 (m, 1H, $\text{C}(3)\text{-CH}(\text{OH})\text{-}$), 7.45 (s, 1H, $\text{C}(6)\text{-H}$), 9.87 and 9.99 (two br s, 1H, $\text{C}(4)\text{-OH}$), 10.08 and 10.09 (two s, 1H, CHO), 12.77 and 12.78 (two s, 1H, $\text{C}(2)\text{-OH}$).

実施例 25

[0117] 3-クロロ-4,6-ジヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-6-オクテニル)-2-メチルベンズアルデヒド (化合物番号: 203-12)

[0118] [化29]



5-Chloro-3-(1-dodecenyl)-2,4-dihydroxybenzaldehyde (203-12)

[0119] 5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-3-(1-ヒドロキシドデシル)ベンズアルデヒド (300 mg, 0.84

WO 2005/037760

34

PCT/JP2004/015390

mmol)を、85%リン酸(0.81 ml)存在下、酢酸(2 ml)中、還流温度で1時間攪拌した。室温に冷却し、飽和食塩水(20 ml)を加え酢酸エチルで抽出、後処理した。粗生成物(292 mg)をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)により精製し、5-クロロ-3-(1-ドデセニル)-2,4-ジヒドロキシベンズアルデヒド(淡黄色固体238 mg, 収率84%)を得た。

Mp 84-85 °C

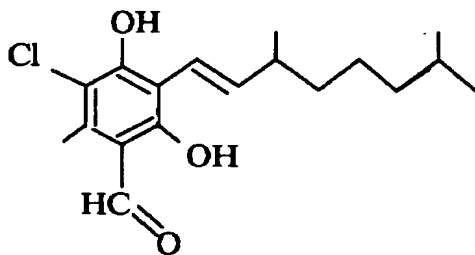
^1H NMR (CDCl_3) 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, $-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$), 1.22-1.40 (m, 14H, $-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$), 1.43-1.55 (m, 2H, $\text{C}(3)-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 2.20-2.30 (m, 2H, $\text{C}(3)-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$), 6.45 (s, 1H, $\text{C}(4)-\text{OH}$), 6.53 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H, $\text{C}(3)-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$), 6.70 (dt, $J = 7.0, 16.3$ Hz, $\text{C}(3)-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$), 7.38 (s, 1H, $\text{C}(6)-\text{H}$), 9.67 (s, 1H, CHO), 11.88 (s, 1H, $\text{C}(2)-\text{OH}$); IR(KBr) 3100-3600, 2926, 2847, 1630, 1601, 1456, 1265, 1171, 1084, 974 cm^{-1} .

元素分析: (実測値) C, 67.06; H, 7.89; Cl, 10.30%. ($\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{ClO}_3$ に対する計算値) C, 67.34; H, 8.03; Cl, 10.46%.

実施例 26

[0120] 3-クロロ-5-(3, 7-ジメチル-1-オクテニル)-4, 6-ジヒドロキシ-2-メチルベンズアルデヒド(化合物番号: dl-223)

[0121] [化30]



3-Chloro-5-(3, 7-dimethyl-1-octenyl)- 4, 6-dihydroxy-2-methylbenzaldehyde (dl-223)

[0122] 3-クロロ-5-(1-ヒドロキシ-3,7-ジメチル-6-オクテニル)-4,6-ジヒドロキシ-2-メチルベンズアルデヒド(220) (196 mg, 0.57 mmol)のエタノール(1.5 ml)溶液を、5% Pd/C

WO 2005/037760

35

PCT/JP2004/015390

(50 mg) 存在下、水素雰囲気下で0℃にて2時間攪拌した。セライトを用いて触媒をろ別した後、濃縮して粗生成物(188 mg)を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=20:1)により分取し、3-クロロ-5-(1-ヒドロキシ-3,7-ジメチルオクチル)-4,6-ジヒドロキシ-2-メチルベンズアルデヒド(222, ジアステレオマー混合物、赤色シラップ69 mg, 粗収率35%)を得た。

- [0123] この粗生成物について、5-クロロ-3-(1-ドデセニル)-2,4-ジヒドロキシベンズアルデヒド(203-12)合成と同様の脱水反応を実施し、目的とする3-クロロ-5-(3,7-ジメチル-1-オクテニル)-4,6-ジヒドロキシ-2-メチルベンズアルデヒド(223)を合成した。

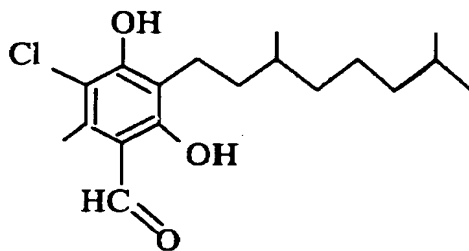
黄色固体 (Yellow solid)

^1H NMR (CDCl_3) 0.86 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.09 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, CH_3), 1.14–1.20 (m, 2H), 1.29–1.40 (m, 4H), 1.53 (sep, $J = 6.7$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.28–2.35 (m, 1H), 2.62 (s, 3H, $\text{C}(2)-\text{CH}_3$), 6.48 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, $\text{C}(5)-\text{CH}=\text{CH}-$), 6.53 (dd, $J = 6.7, 16.4$ Hz, 1H, $\text{C}(5)-\text{CH}=\text{CH}-$), 6.60 (br s, 1H, $\text{C}(4)-\text{OH}$), 10.15 (s, 1H, CHO), 13.04 (s, 1H, $\text{C}(2)-\text{OH}$).

実施例 27

- [0124] 3-クロロ-5-(3,7-ジメチルオクチル)-4,6-ジヒドロキシ-2-メチルベンズアルデヒド(テトラヒドロコレトクロリンB)(化合物番号:dl-218)

- [0125] [化31]



3-Chloro-5-(3,7-dimethyloctyl)-4,6-dihydroxy-2-methylbenzaldehyde
(tetrahydrocolletochlorin B) (dl-218)

- [0126] H. Saimoto et al., Bull. Chem. Soc. Jpn., 67, 1178 (1994)に記載のコレトクロリンB(991 mg, 3.07 mmol)のエタノール(24.5 ml)溶液を、5% Pd/C (496 mg) 存在下、水素

WO 2005/037760

36

PCT/JP2004/015390

雰囲気下で0℃にて4.5時間攪拌した。セライトを用いて触媒をろ別した後、濃縮して粗生成物(963 mg)を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:ジエチルエーテル=30:1)により精製し、3-クロロ-4,6-ジヒドロキシ-5-(3,7-ジメチルオクチル)-2-メチルベンズアルデヒド(淡黄色固体220 mg, 収率22%)を得た。

Mp 66–67 °C

^1H NMR (CDCl_3) 0.86 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.95 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, CHCH_3), 1.10–1.57 (m, 10H), 2.60 (s, 3H, $\text{C}(2)-\text{CH}_3$), 2.61–2.72 (m, 2H), 6.31 (br s, 1H, $\text{C}(4)-\text{OH}$), 10.14 (s, 1H, CHO), 12.64 (s, 1H, $\text{C}(6)-\text{OH}$); IR (KBr) 3100–3500, 2951, 1614, 1460, 1421, 1244, 1132 cm^{-1} ; MS m/z 328 ($M + 2$, 3), 326 (M^+ , 9), 202 (33), 200 (100).

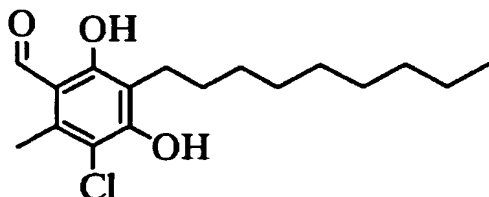
元素分析: (実測値) C, 66.17; H, 8.50%. ($\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{ClO}_3$ に対する計算値) C, 66.14; H, 8.33%.

この他に、3-クロロ-4,6-ジヒドロキシ-2-メチル-5-(1-ノネニル)ベンズアルデヒド(200-9)から3-クロロ-4,6-ジヒドロキシ-2-メチル-5-ノニルベンズアルデヒド(215-9)への還元についても、同様の還元反応により行った。

実施例 28

[0127] 3-クロロ-4, 6-ジヒドロキシ-2-メチル-5-ノニルベンズアルデヒド(化合物番号: 215-9)

[0128] [化32]



3-Chloro-4,6-dihydroxy-2-methyl-5-nonylbenzaldehyde (215-9)

[0129] Mp 89–90 °C

^1H NMR (CDCl_3) 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, $-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$), 1.23–1.40 (m, 14H, $-(\text{CH}_2)_7$),

WO 2005/037760

37

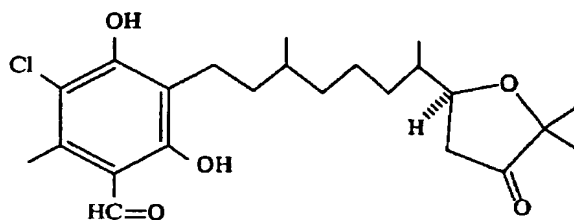
PCT/JP2004/015390

CH₃), 2.60 (s, 3H, C(2)-CH₃), 2.66 (d, J = 7.7 Hz, 2H, C(3)-CH₂-), 6.30 (s, 1H, C(4)-OH), 10.14 (s, 1H, CHO), 12.65 (s, 1H, C(6)-OH); IR(KBr) : 3100-3600, 2922, 2845, 1609, 1468, 1423, 1240, 1132 cm⁻¹; MS m/z 314 (M + 2, 3), 312 (M+, 9), 201 (39), 199 (100).

実施例 29

[0130] 3-クロロ-4, 6-ジヒドロキシ-2-メチル-5-[3-メチル-7-(テトラヒドロ-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-フランイル)オクチル]ベンズアルデヒド(テトラヒドロアスコフラン)(化合物番号:212)

[0131] [化33]



3-Chloro- 4, 6-dihydroxy-2-methyl-5-[3-methyl-7-(tetrahydro-5, 5-dimethyl-4-oxo-2-furanyl)octyl]benzaldehyde (tetrahydroascofuranone, THAF) (212)

[0132] アスコフラン(1058 mg, 2.52 mmol)のエタノール(201 ml)溶液を、5% Pd/C (453 mg) 存在下、水素雰囲気下で0 (Cにて3時間攪拌した。セライトを用いて触媒をろ別した後、濃縮して粗生成物(1178 mg)を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)により精製し、3-クロロ-4,6-ジヒドロキシ-2-メチル-5-[3-メチル-7-(テトラヒドロ-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-フランイル)オクチル]ベンズアルデヒド(ジアステレオマー混合物、黄色シラップ262 mg, 収率25%)を得た。

¹H NMR (CDCl₃) 0.89 (d, J = 6.8 Hz, 1.1H, CHCH₃), 0.955, 0.960, 0.98 (three d, J = 6.5 Hz, 4.9H, CHCH₃), 1.05-1.83 (m + s (1.20, CH₃ of tetrahydrofuran moiety) + s (1.27, CH₃ of tetrahydrofuran moiety), 16H), 2.11-2.32 (m + s (2.17, C(2)-CH₃, 3.1H), 2.39-2.50 (m, 1H), 2.59-2.78 (m + s (2.60, C(2)-CH₃, 2.9H), 3.94-4.05 (m, 1H, C(2)-H of tetrahydrofuran moiety), 6.40 (br s, 1H, C(4)-OH), 10.14 (s, 1H, CHO), 12.65 (s, 1H, C(6)-OH); IR (neat) 3200-3600, 2934, 1751, 1626, 1460,

WO 2005/037760

38

PCT/JP2004/015390

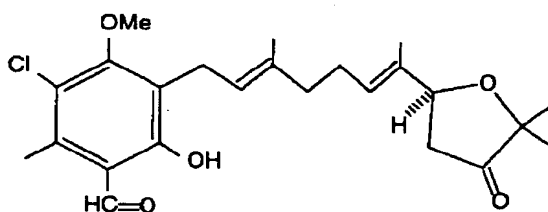
1420, 1246 cm^{-1} ; MS m/z 426 ($M+2$, 1), 424 ($M+$, 3), 201 (39), 199 (100).

元素分析: (実測値) C, 64.72; H, 7.68; Cl, 8.42%. ($\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{ClO}_5$ に対する計算値) C, 65.01; H, 7.83; Cl, 8.34%.

実施例 30

[0133] 3-クロロ-6-ヒドロキシ-4-メトキシ-2-メチル-5-[(E, E)-3-メチル-7-(テトラヒドロ-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-フランイル)-2, 6-オクタジエニル]ベンズアルデヒド(4-メチルアスコフラン) (化合物番号: 211)

[0134] [化34]



3-Chloro- 6-hydroxy-4-methoxy-2-methyl-5-[(E, E)-3-methyl-7-(tetrahydro-5, 5-dimethyl-4-oxo-2-furanyl)-2, 6-octadienyl]benzaldehyde (4-O-methylascofuranone) (211)

[0135] アスコフラン(52 mg, 0.12 mmol)に硫酸ジメチルのアセトン溶液(0.012 M, 20 ml)を加え、炭酸カリウム(16 mg, 0.11 mmol)存在下、還流温度で1時間攪拌した。酢酸エチル、飽和食塩水を加え、抽出、乾燥、濃縮し、粗生成物(65 mg)を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)により精製し、3-クロロ-6-ヒドロキシ-4-メトキシ-2-メチル-5-[(E, E)-3-メチル-7-(テトラヒドロ-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-フランイル)-2, 6-オクタジエニル]ベンズアルデヒド(黄色シラップ: 50 mg, 収率93%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3) 1.22 (s, 3H, CH_3), 1.28 (s, 3H, CH_3), 1.62 (s, 3H, CH_3), 1.79 (s, 3H, CH_3), 2.00-2.07 (m, 2H), 2.09-2.20 (m, 2H), 2.35 (dd, $J = 10.2, 18.2$ Hz, 1H, H-C(3)-H of tetrahydrofuran moiety), 2.41 (dd, $J = 6.4, 18.2$ Hz, 1H, H-C(3)-H of tetrahydrofuran moiety), 2.64 (s, 3H, C(2)- CH_3), 3.38 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H, C(5)- CH_2 -), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 4.50 (dd, $J = 6.4, 10.2$ Hz, 1H, C(2)-H of tetrahydrofuran

WO 2005/037760

39

PCT/JP2004/015390

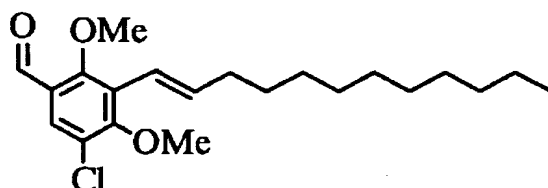
moiety), 5.18 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.51 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 10.26 (s, 1H, CHO), 12.52 (s, 1H, C(6)-OH).

この他に、5-クロロ-3-(1-ドデセニル)-2,4-ジヒドロキシベンズアルデヒド(203-12)から5-クロロ-3-(1-ドデセニル)-2,4-ジメトキシベンズアルデヒド(210-12)への変換についても、同様のメチル化反応により行った。

実施例 31

[0136] 5-クロロ-3-(1-ドデセニル)-2,4-ジメトキシベンズアルデヒド(化合物番号:210-12)

[0137] [化35]



5-Chloro-3-(1-dodecenyl)-2,4-dimethoxybenzaldehyde (210-12)

[0138] 無色シロップ状 (Colorless syrup)

^1H NMR (CDCl_3) 0.88 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, $-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$), 1.21-1.41 (m, 14H, $-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$), 1.47-1.54 (m, 2H, C(3)-CH=CH-CH₂-CH₂-), 2.25-2.32 (m, 2H, C(3)-CH=CH-CH₂-), 3.82 (s, 6H, OMe), 6.42 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, C(3)-CH=CH-CH₂-), 6.67 (dt, $J = 7.1, 16.2$ Hz, C(3)-CH=CH-CH₂-), 7.73 (s, 1H, C(6)-H), 10.27 (s, 1H, CHO).

実施例 32

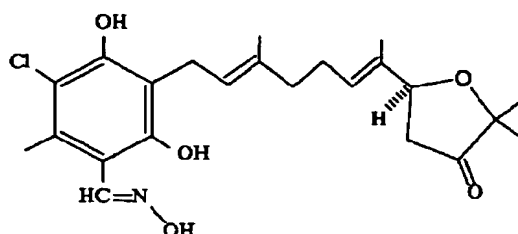
[0139] 5-クロロ-3-(1-ドデセニル)-2,4-ジメトキシベンズアルデヒド(化合物番号:213)

WO 2005/037760

40

PCT/JP2004/015390

[0140] [化36]



5-[(*E,E*)-7-(3-Chloro-2,6-dihydroxy-5-hydroxyiminomethyl-4-methylphenyl)-1,5-dimethyl-1,5-heptadienyl]-4,5-dihydro-2,2-dimethyl-3(2*H*)-furanone (ascofuranone aldoxime) (213)

[0141] アスコフラノン (209 mg, 0.50 mmol) にヒドロキシルアミン塩酸塩のピリジン溶液 (0.22 M, 2.3 ml) を加え、室温にて1.5時間攪拌した。さらに、ヒドロキシルアミン塩酸塩のピリジン溶液 (0.22 M, 1.0 ml) を追加し、25℃にて2時間攪拌した。ピリジンを減圧除去した後、酢酸エチルと飽和食塩水を加えて抽出、濃縮して得られた粗生成物 (270 mg) を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=3:1) により精製し、5-[(*E,E*)-7-(3-クロロ-2,6-ジヒドロキシ-5-ヒドロキシイミノメチル-4-メチルフェニル)-1,5-ジメチル-1,5-ヘプタジエニル]-4,5-ジヒドロ-2,2-ジメチル-3(2*H*)-フラノン (無色固体 42 mg, 収率20%) を得た。

Mp 102-103 °C

¹H NMR (CDCl₃) 1.23 (s, 3H, CH₃), 1.29 (s, 3H, CH₃), 1.64 (s, 3H, CH₃), 1.78 (s, 3H, CH₃), 1.99-2.10 (m, 2H), 2.14-2.20 (m, 2H), 2.42 (s, 3H, Ar-CH₃), 2.43 (dd, J = 9.4, 18.2 Hz, 1H, H-C(4)-H), 2.46 (dd, J = 6.8, 18.2 Hz, 1H, H-C(4)-H), 3.41 (d, J = 6.9 Hz, 2H, Ar-CH₂-), 4.52 (dd, J = 6.8, 9.4 Hz, 1H, C(5)-H), 5.19 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 5.51 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H, C(2')-OH), 7.65 (s, 1H, N-OH), 8.53 (s, 1H, CH=N), 10.72 (s, 1H, C(6')-OH).

元素分析: (実測値) C, 63.08; H, 6.98; N, 3.06; Cl, 8.33%. (C₂₃H₃₀ClNO₅ に対する計算値) C, 63.37; H, 6.94; N, 3.21; Cl, 8.13%.

実施例 33

[0142] 抗トリパノソーマ作用 (IC₅₀)

WO 2005/037760

41

PCT/JP2004/015390

トリパノソーマのシアン耐性キノール酵素に対する新規フェノール誘導体の呼吸阻害効果を組み換え酵素を用いて検討した。結果を表1に示す。AFはアスコフラノンを意味する。

[0143] [表1]

表1. 抗トリパノソーマ作用 (IC_{50})

物質名	IC_{50} (nM)
AF	0.3
195-9	30
195-10	35
195-12	40
196-9	0.5
196-10	0.6
196-12	0.65
197	120
198	16
200-9	0.4
200-10	0.45
200-12	0.5
201-12	300
202-12	1.5
220	20
203-12	0.5
d1-223	1.1
d1-218	0.4
215-9	0.21
212	0.3
211	4.0
213	28.0

実施例 34

WO 2005/037760

42

PCT/JP2004/015390

[0144] 抗トリパノソーマ作用(グリセロール添加効果)

96穴の培養プレートを用いて、各薬剤を10mMになるようにDMSOで調整し、T.b.buruceiを 5×10^5 /ml添加して37℃で24時間培養して最小有効濃度を算定した。

[0145] グリセロールは5mM添加して、上記と同様の条件で培養、観察した。結果を表2に示す。

[0146] [表2]

表2. グリセロール添加による抗トリパノソーマ作用

物質名	最小有効濃度 (μM)	
	グリセロールなし	グリセロールあり
AF	200	0.2
195-9	25	25
195-10	25	25
195-12	25	25
196-9	50	0.8
196-10	100	0.8
196-12	100	1.5
197	50	50
198	50	50
200-9	100	0.8
200-10	100	0.8
200-12	100	1.5

[0147] 産業上の利用の可能性

本発明の化合物は優れた抗トリパノソーマ活性を有し、トリパノソーマによって惹起される疾患の予防および治療に極めて有用である。

WO 2005/037760

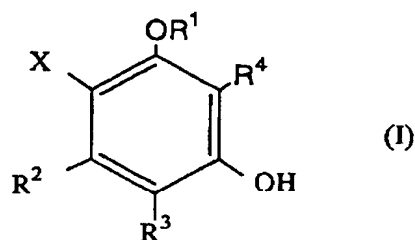
43

PCT/JP2004/015390

請求の範囲

[1] 式(I)

[化1]



(式中、

Xは水素原子またはハロゲン原子を表し、

R^1 は、水素原子または $-(\text{C}_n\text{H}_{2n})-\text{R}'$ (n は1-5の整数、 R' は水素原子または n 個の炭素原子のいずれか一つに置換されている基 COOR'' 、ここでは R'' は水素原子または炭素数1-4のアルキル基を意味するか、または $-\text{COR}'''$ (R''' はビリジル基、炭素数1-4のアルキル基で置換されたアミノ基、ベンゼン環の炭素原子上にハロゲン原子を有するフェノキシアルキル基またはベンゼン環の炭素原子上に炭素数1-4のアルコキシカルボニル基を有するフェニル基を意味する)を表し、

 R^2 は、水素原子または炭素数1-4のアルキル基を表し、 R^3 は $-\text{CHO}$ または $-\text{COOH}$ を表し、および、

R^4 は、 $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_p-\text{CH}_3$ (式中、 p は1-12の整数を表す)、または $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_q-\text{CH}_3$ (式中、 q は1-13の整数を表す)、 $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-(\text{C}_3\text{H}_7)-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、または $-(\text{CH}_2)_8-\text{CH}_3$ を表す)

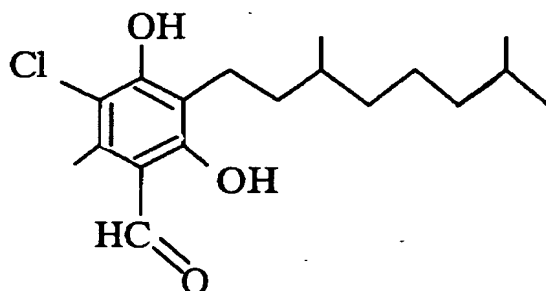
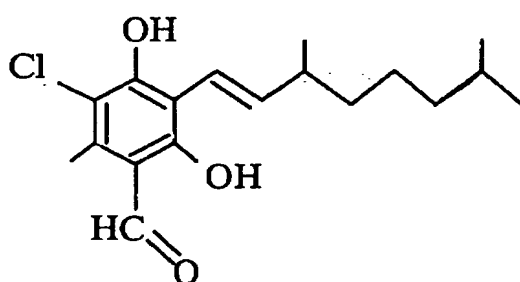
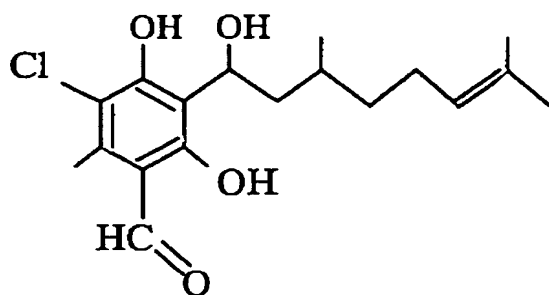
で示される化合物、または、下記式、

[化2-1]

WO 2005/037760

44

PCT/JP2004/015390

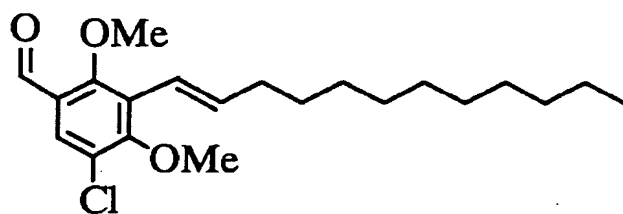
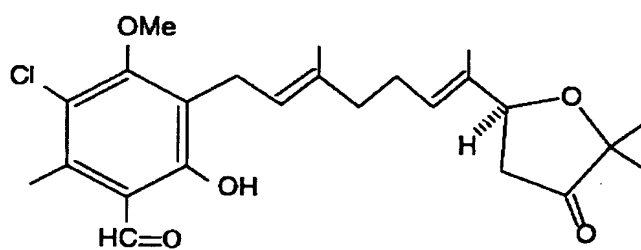
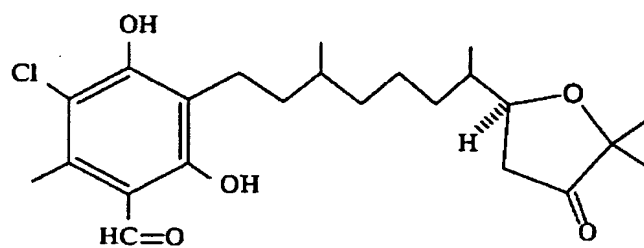
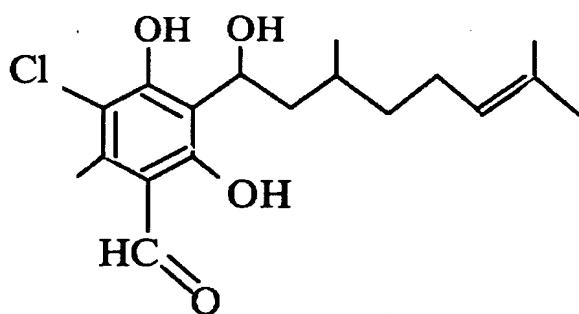


[化2-2]

WO 2005/037760

45

PCT/JP2004/015390

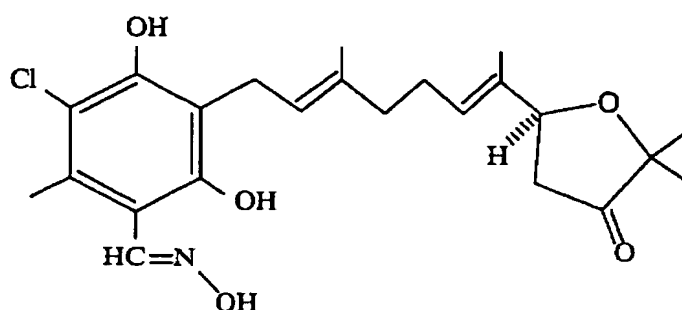


[化2-3]

WO 2005/037760

46

PCT/JP2004/015390



で表される化合物、

それらの光学異性体、およびそれらの医薬上許容される塩。

- [2] 式(I)において、
 Xは水素原子を表し、
 R^1 は、水素原子を表し、
 R^2 は、炭素数1-4のアルキル基を表し、
 R^3 は-CHOを表し、および、
 R^4 は、 $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_q-\text{CH}_3$ (式中、qは1-12の整数を表す)を表す、請求項1記載の化合物、その光学異性体、およびそれらの医薬上許容される塩。
- [3] 式(I)において、
 Xはハロゲン原子を表し、
 R^1 は、水素原子を表し、
 R^2 は、炭素数1-4のアルキル基を表し、
 R^3 は-CHOを表し、および、
 R^4 は、 $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_q-\text{CH}_3$ (式中、qは1-12の整数を表す)を表す、請求項1記載の化合物、その光学異性体、およびそれらの医薬上許容される塩。
- [4] 式(I)において、
 Xは水素原子またはハロゲン原子を表し、
 R^1 は、水素原子を表し、
 R^2 は、水素原子または炭素数1-4のアルキル基を表し、
 R^3 は-CHOを表し、および、

WO 2005/037760

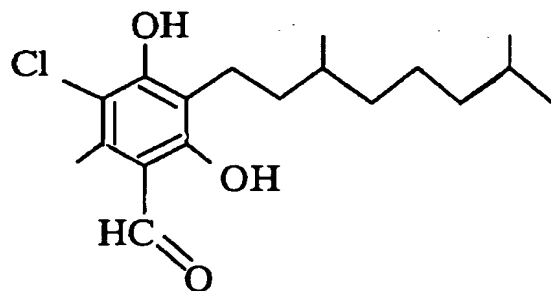
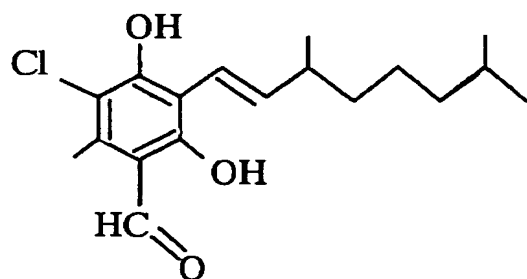
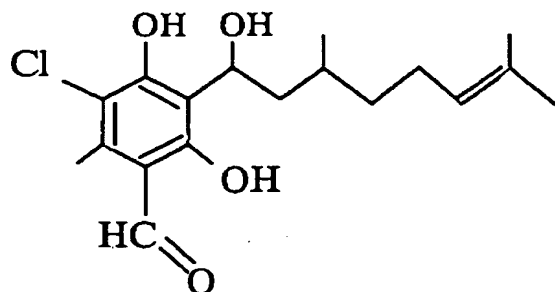
47

PCT/JP2004/015390

R^1 は、 $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_p-\text{CH}_3$ (式中、 p は1-12の整数を表す)を表す、請求項1記載の化合物、その光学異性体、およびそれらの医薬上許容される塩。

[5] 下記式、

[化3-1]

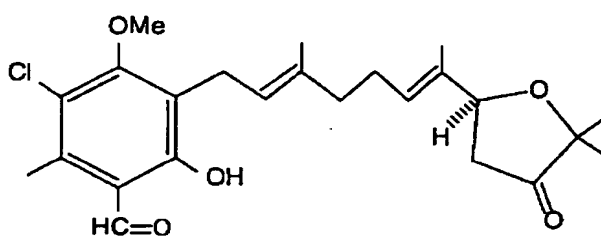
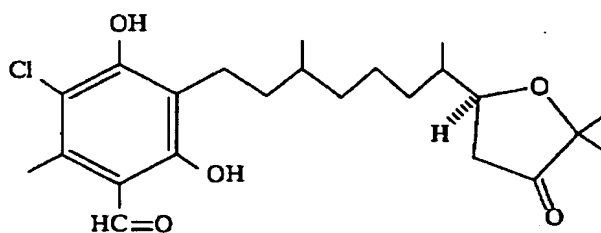
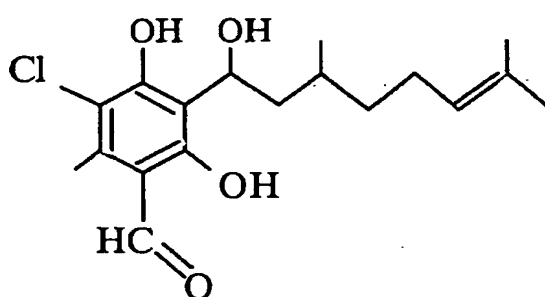
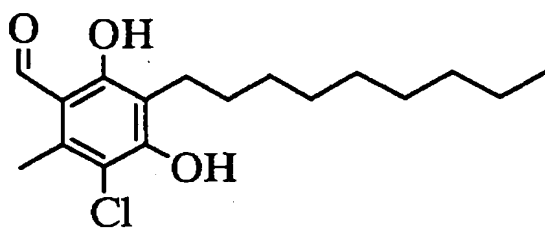


[化3-2]

WO 2005/037760

48

PCT/JP2004/015390

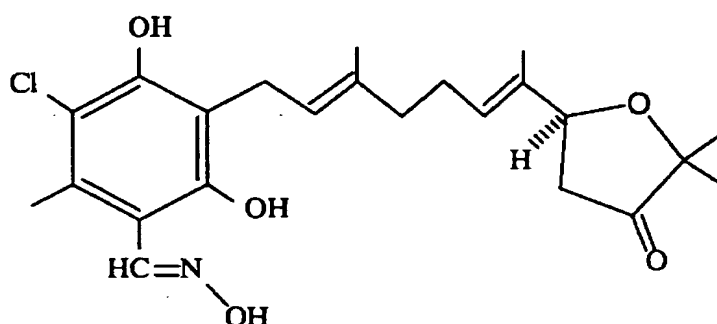
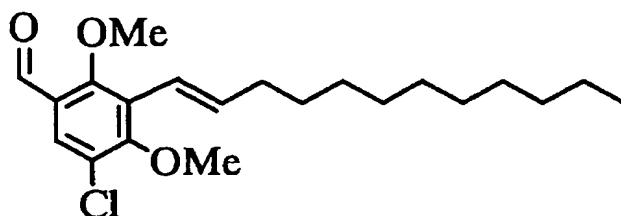


[化3-3]

WO 2005/037760

49

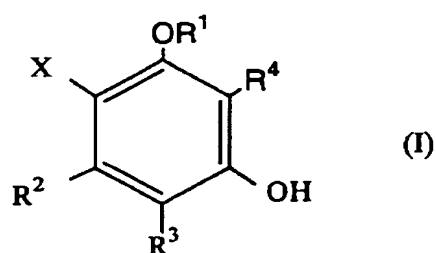
PCT/JP2004/015390



から選択される、請求項1記載の化合物、その光学異性体、およびそれらの医薬上許容される塩。

[6] 式(I)

[化4]



(式中、

Xは水素原子またはハロゲン原子を表し、

R¹は、水素原子または $-(C_nH_{2n})-R'$ (nは1-5の整数、R'は水素原子またはn個の

WO 2005/037760

50

PCT/JP2004/015390

炭素原子のいずれか一つに置換されている基 COOR'' 、ここでは R'' は水素原子または炭素数1-4のアルキル基を意味するか、または $-\text{COR}'''$ (R''' はビリジル基、炭素数1-4のアルキル基で置換されたアミノ基、ベンゼン環の炭素原子上にハロゲン原子を有するフェノキシアルキル基またはベンゼン環の炭素原子上に炭素数1-4のアルコキシ基あるいは炭素数1-4のアルコシカルボニル基を有するフェニル基を意味する)を表し、

R^2 は、水素原子または炭素数1-4のアルキル基を表し、

R^3 は $-\text{CHO}$ または $-\text{COOH}$ を表し、および、

R^4 は、 $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_p-\text{CH}_3$ (式中、 p は1-12の整数を表す)、または $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_q-\text{CH}_3$ (式中、 q は1-13の整数を表す)、 $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、または $-(\text{CH}_2)_8-\text{CH}_3$ を表す)

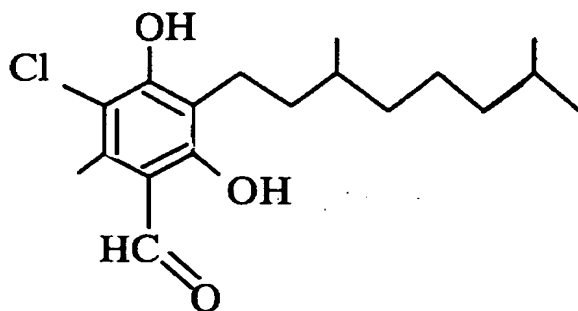
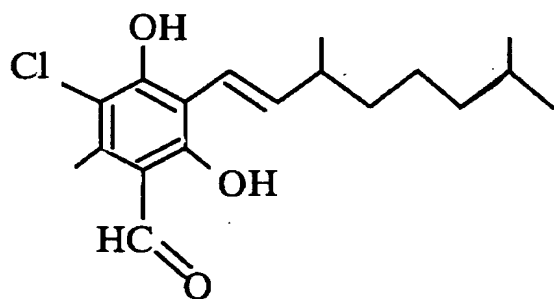
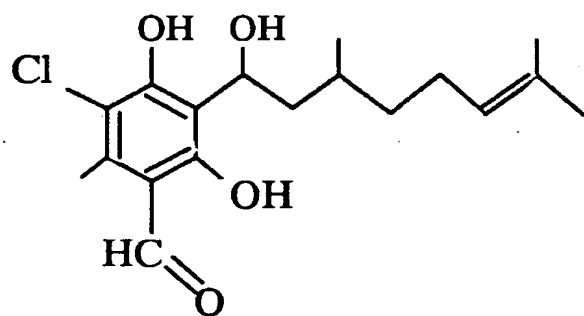
で示される化合物、または、下記式、

[化5-1]

WO 2005/037760

51

PCT/JP2004/015390

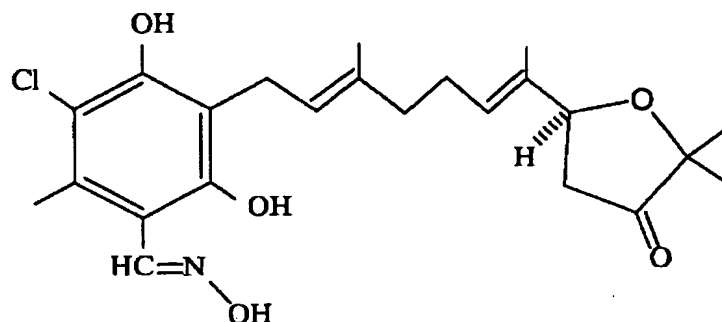


[化5-2]

WO 2005/037760

53

PCT/JP2004/015390



で表される化合物、

それらの光学異性体、およびそれらの医薬上許容される塩のうち1種または2種以上、および医薬上許容される担体を含む医薬組成物。

[7] 式(I)において、

Xは、水素原子を表し、

R¹は、水素原子を表し、

R²は、炭素数1-4のアルキル基を表し、

R³は-CHOを表し、および、

R⁴は、-CH(OH)-(CH₂)_q-CH₃ (式中、qは1-12の整数を表す)を表す、請求項6記載の医薬組成物。

[8] 式(I)において、

Xはハロゲン原子を表し、

R¹は、水素原子を表し、

R²は、炭素数1-4のアルキル基を表し、

R³は-CHOを表し、および、

R⁴は、-CH(OH)-(CH₂)_q-CH₃ (式中、qは1-12の整数を表す)を表す、請求項6記載の医薬組成物。

[9] 式(I)において、

Xは、水素原子またはハロゲン原子を表し、

R¹は、水素原子を表し、

R²は、水素原子または炭素数1-4のアルキル基を表し、

WO 2005/037760

54

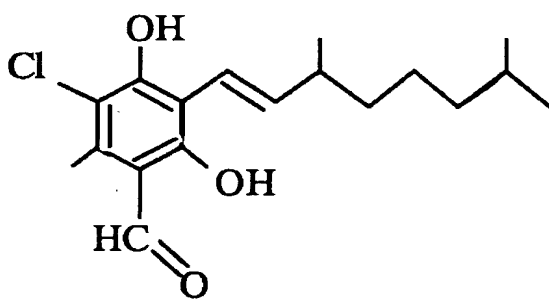
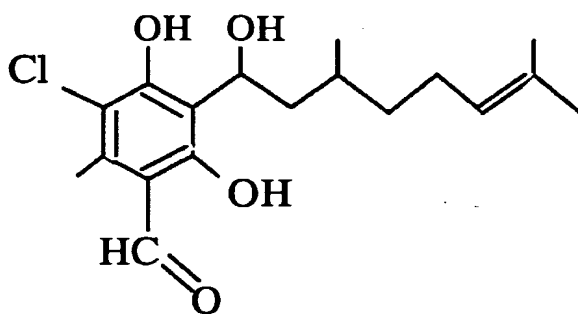
PCT/JP2004/015390

R^3 は—CHOを表し、および、

R^4 は、 $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_p-\text{CH}_3$ (式中、 p は1-12の整数を表す)を表す、請求項6記載の医薬組成物。

[10] 下記式、

[化6-1]

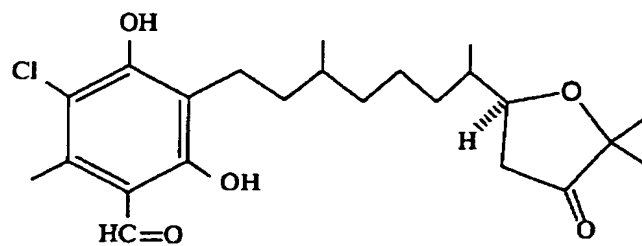
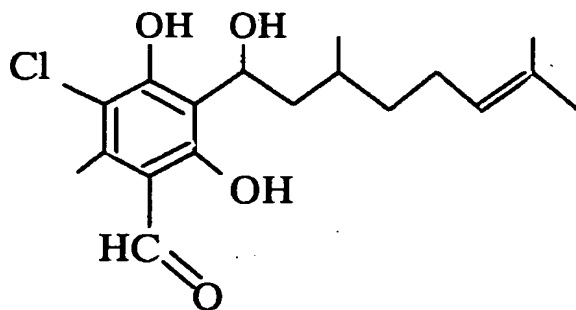
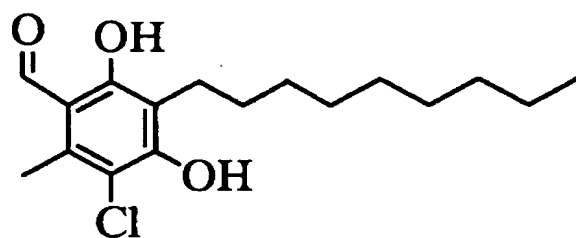
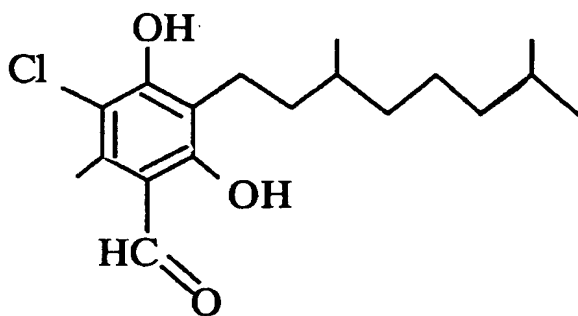


[化6-2]

WO 2005/037760

55

PCT/JP2004/015390

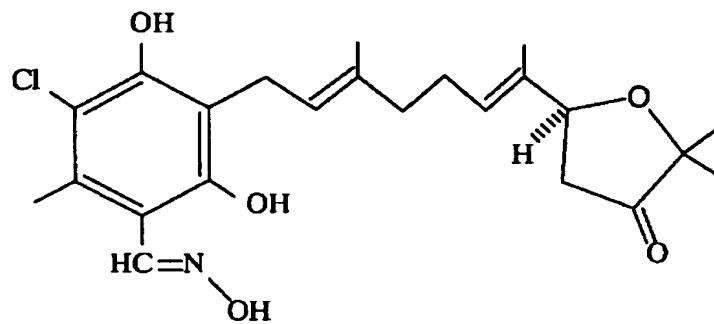
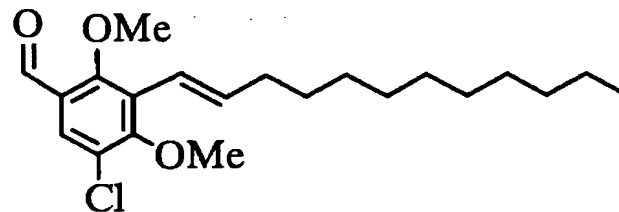
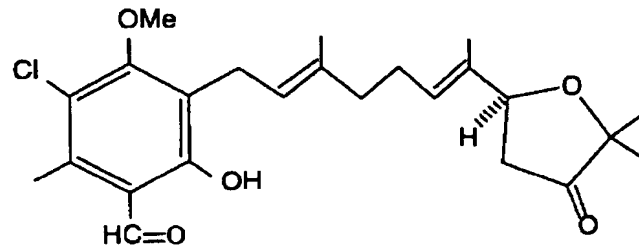


[化6-3]

WO 2005/037760

56

PCT/JP2004/015390



で表される化合物、その光学異性体、およびそれらの医薬上許容される塩のうち1種または2種以上、および医薬上許容される担体を含む、請求項6記載の医薬組成物

[11] グリセリンを含む、請求項6～10のいずれか1項記載の医薬組成物。

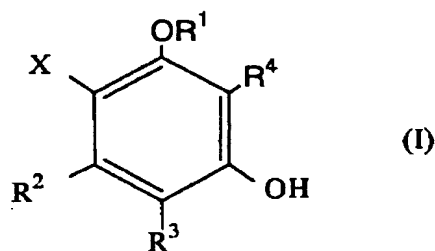
[12] 式(I)

[化7]

WO 2005/037760

57

PCT/JP2004/015390



(式中、

Xは水素原子またはハロゲン原子を表し、

R¹は、水素原子または $-(C_nH_{2n})-R'$ (nは1-5の整数、R'は水素原子またはn個の炭素原子のいずれか一つに置換されている基COOR'', ここではR''は水素原子または炭素数1-4のアルキル基を意味するか、または-COR''' (R'''はピリジル基、炭素数1-4のアルキル基で置換されたアミノ基、ベンゼン環の炭素原子上にハロゲン原子を有するフェノキシアルキル基またはベンゼン環の炭素原子上に炭素数1-4のアルコキシ基あるいは炭素数1-4のアルコキシカルボニル基を有するフェニル基を意味する)を表し、

R²は、水素原子または炭素数1-4のアルキル基を表し、

R³は-CHOまたは-COOHを表し、および、

R⁴は、 $-CH=CH-(CH_2)_p-CH_3$ (式中、pは1-12の整数を表す)、または $-CH(OH)-(CH_2)_q-CH_3$ (式中、qは1-13の整数を表す)、 $-CH(OH)-CH_2-CH(CH_3)-(CH_2)_2-CH=C(CH_3)_2$ 、 $-CH=CH-CH(CH_3)-(CH_2)_3-CH(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_2-CH(CH_3)-(CH_2)_3-CH(CH_3)_2$ 、または $-(CH_2)_8-CH_3$ を表す)

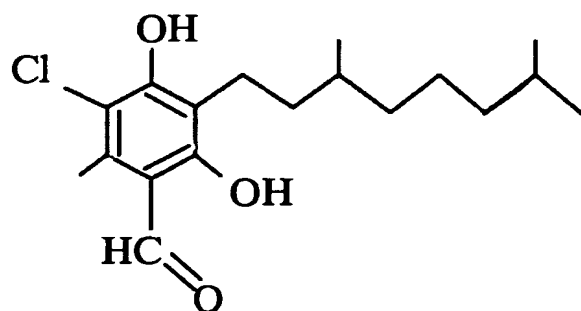
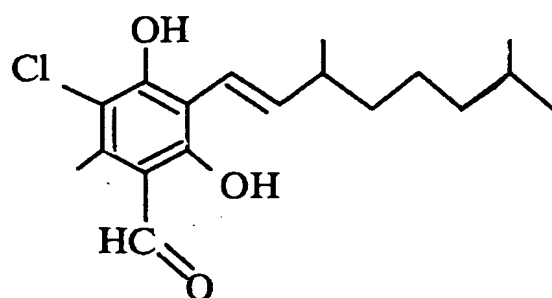
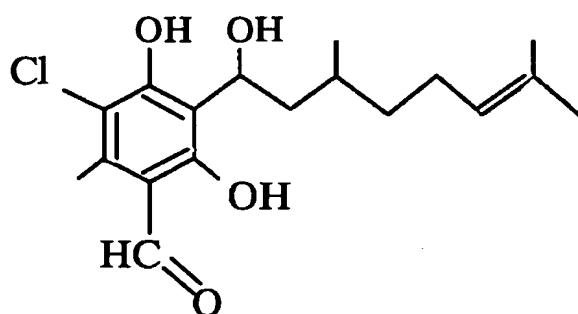
で示される化合物、または、下記式、

[化8-1]

WO 2005/037760

58

PCT/JP2004/015390

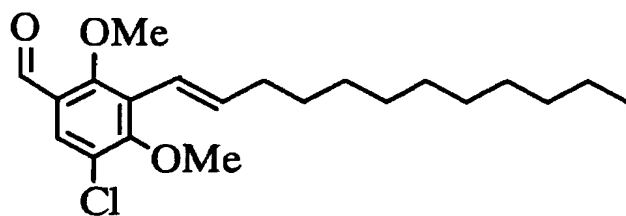
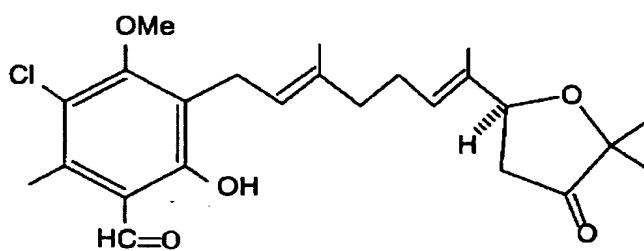
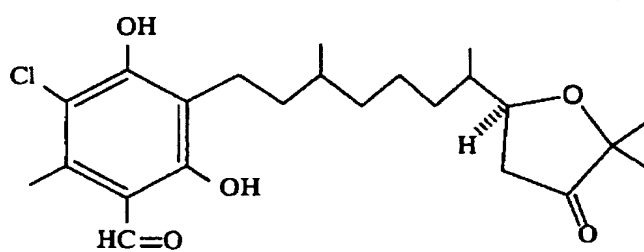
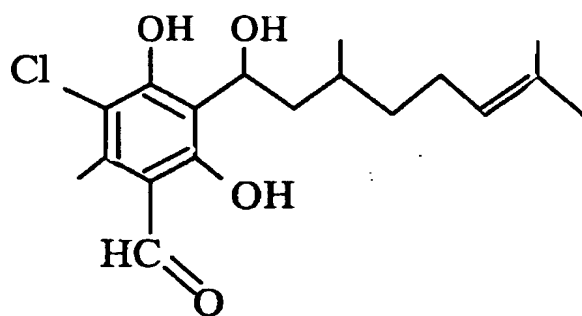


[化8-2]

WO 2005/037760

59

PCT/JP2004/015390

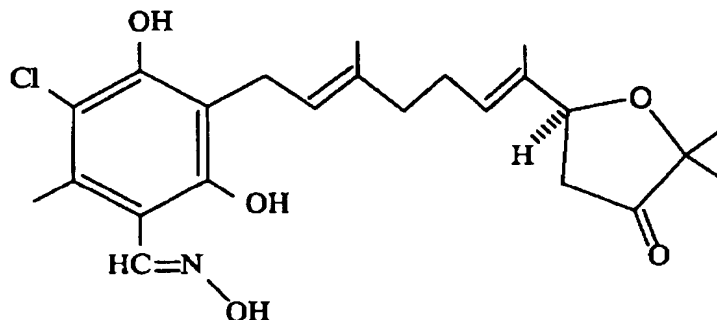


[化8-3]

WO 2005/037760

60

PCT/JP2004/015390



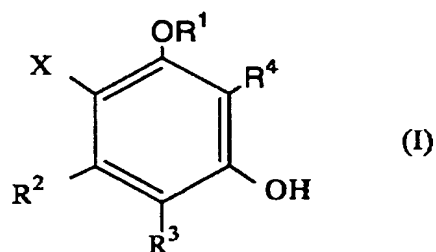
で表される化合物、

それらの光学異性体、およびそれらの医薬上許容される塩のうち1種または2種以上を有効成分として含有する抗トリパノソーマ予防剤および治療剤。

[13] グリセリンを含む、請求項10記載の抗トリパノソーマ予防剤および治療剤。

[14] 抗トリパノソーマ予防剤および治療剤の製造における、式(I)

[化9]



(式中、

Xは水素原子またはハロゲン原子を表し、

R¹は、水素原子または $-(CH_2)_n-R'$ (nは1-5の整数、R'は水素原子またはn個の炭素原子のいずれか一つに置換されている基COOR'', ここではR''は水素原子または炭素数1-4のアルキル基を意味するか、または-COR''' (R'''はビリジル基、炭素数1-4のアルキル基で置換されたアミノ基、ベンゼン環の炭素原子上にハロゲン原子を有するフェノキシアルキル基またはベンゼン環の炭素原子上に炭素数1-4のアルコキシ基あるいは炭素数1-4のアルコシカルボニル基を有するフェニル基を

WO 2005/037760

61

PCT/JP2004/015390

意味する)を表し、

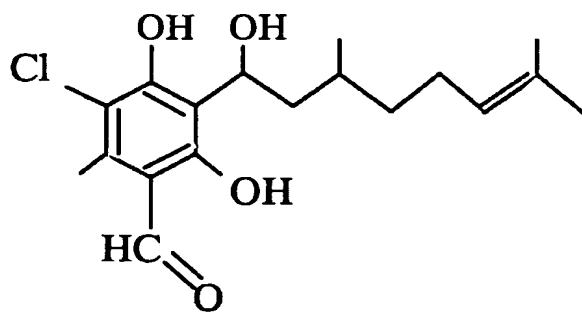
R^2 は、水素原子または炭素数1-4のアルキル基を表し、

R^3 は-CHOまたは-COOHを表し、および、

R^4 は、 $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_p-\text{CH}_3$ (式中、 p は1-12の整数を表す)、または $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_q-\text{CH}_3$ (式中、 q は1-13の整数を表す)、 $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、または $-(\text{CH}_2)_8-\text{CH}_3$ を表す)

で示される化合物、または、下記式、

[化10-1]

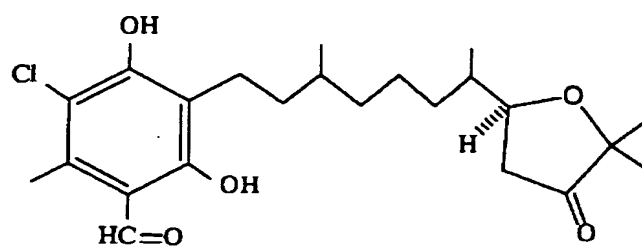
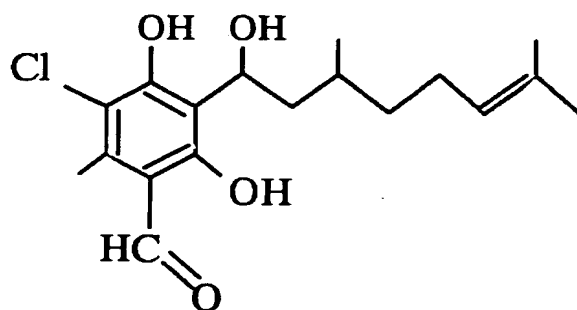
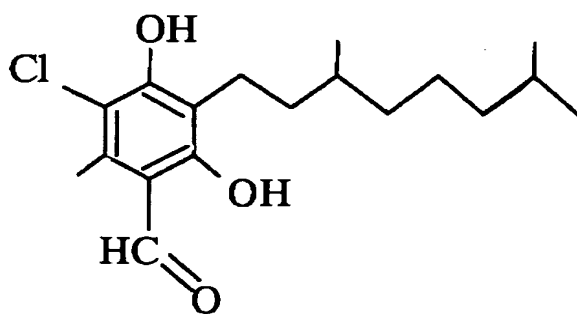
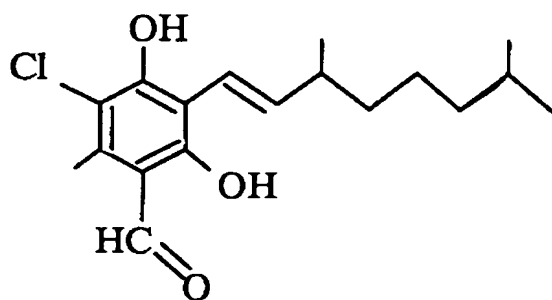


[化10-2]

WO 2005/037760

62

PCT/JP2004/015390

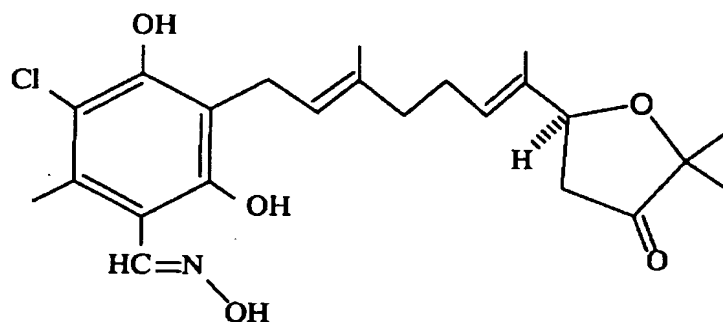
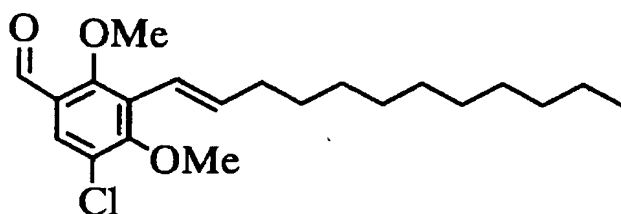
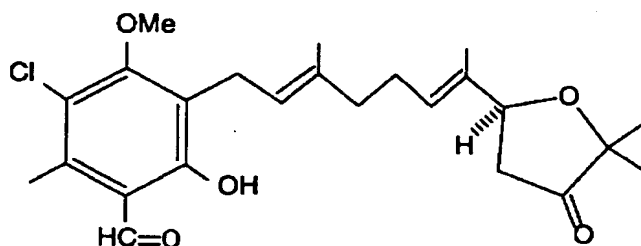


WO 2005/037760

63

PCT/JP2004/015390

[化10-3]



で表される化合物、

それらの光学異性体、およびそれらの医薬上許容される塩のうち1種または2種以上の使用。

[15] 抗トリパノソーマ予防剤および治療剤がグリセリンを含む、請求項14記載の使用。

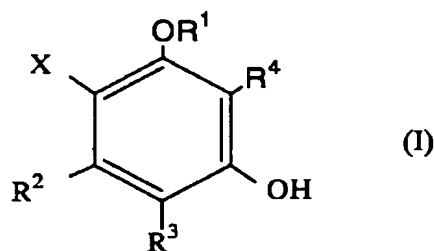
[16] 有効量の式(I)

[化11]

WO 2005/037760

64

PCT/JP2004/015390



(式中、

Xは水素原子またはハロゲン原子を表し、

R¹は、水素原子または $-(CH_2)_n-R'$ (nは1-5の整数、R'は水素原子またはn個の炭素原子のいずれか一つに置換されている基COOR'', ここではR''は水素原子または炭素数1-4のアルキル基を意味するか、または-COR''' (R'''はビリジル基、炭素数1-4のアルキル基で置換されたアミノ基、ベンゼン環の炭素原子上にハロゲン原子を有するフェノキシアルキル基またはベンゼン環の炭素原子上に炭素数1-4のアルコキシ基あるいは炭素数1-4のアルコシカルボニル基を有するフェニル基を意味する)を表し、

R²は、水素原子または炭素数1-4のアルキル基を表し、

R³は-CHOまたは-COOHを表し、および、

R⁴は、 $-CH=CH-(CH_2)_p-CH_3$ (式中、pは1-12の整数を表す)、または $-CH(OH)-(CH_2)_q-CH_3$ (式中、qは1-13の整数を表す)、 $-CH(OH)-CH_2-CH(CH_3)-(CH_2)_2-CH=C(CH_3)_2$ 、 $-CH=CH-CH(CH_3)-(CH_2)_3-CH(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_2-CH(CH_3)-(CH_2)_3-CH(CH_3)_2$ 、または $-(CH_2)_8-CH_3$ を表す)

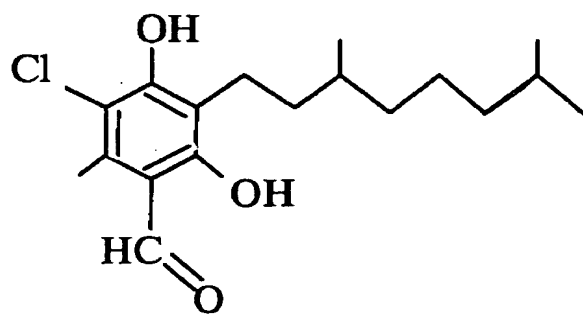
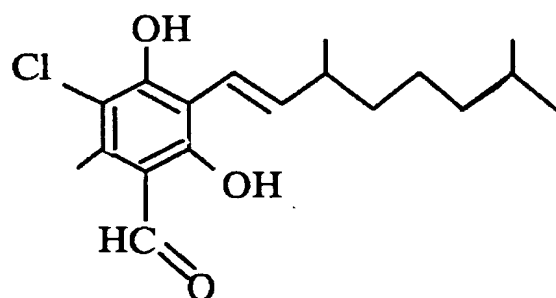
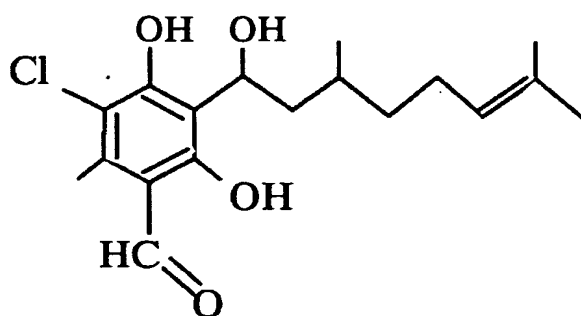
で示される化合物、または、下記式、

[化12-1]

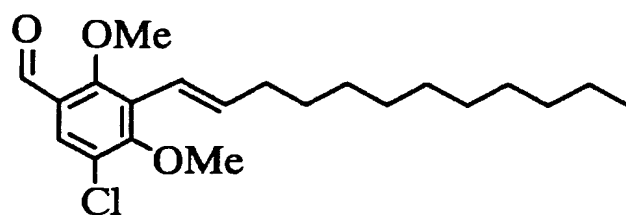
WO 2005/037760

65

PCT/JP2004/015390



[化12-2]

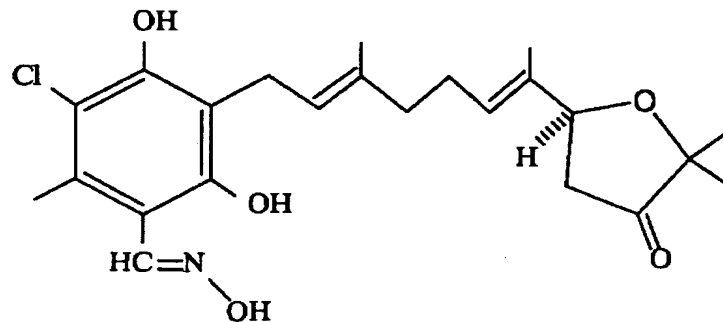


[化12-3]

WO 2005/037760

67

PCT/JP2004/015390



で表される化合物、

それらの光学異性体、およびそれらの医薬上許容される塩のうち1種または2種以上を、処置を必要とする患者に投与することを含む、トリパノソーマによって惹起される疾患を予防または治療する方法。

[17] グリセリンを併用する、請求項16に記載の方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/015390

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07C47/565, 69/84, C07D307/32, A61K47/10, 31/341, 31/11,
31/12, 31/235, A61P33/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07C47/565, 69/84, C07D307/32, A61K47/10, 31/341, 31/11,
31/12, 31/235, A61P33/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 9-165332 A (Tomoyoshi HOSOKAWA), 24 June, 1997 (24.06.97), Claims; examples (Family: none)	1, 5, 6, 10-15, 17 2-4, 7-9

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
10 December, 2004 (10.12.04)

Date of mailing of the international search report
28 December, 2004 (28.12.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/015390

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 16

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 16 pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 2004/015390

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07C47/565, 69/84, C07D307/32, A61K47/10, 31/341, 31/11, 31/12, 31/235, A61P33/02

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07C47/565, 69/84, C07D307/32, A61K47/10, 31/341, 31/11, 31/12, 31/235, A61P33/02

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CA (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 9-165332 A(細川知良)1997.06.24, 特許請求の範囲, 実施例 (ファミリーなし)	1, 5, 6, 10-15, 17
A		2-4, 7-9

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

10.12.2004

国際調査報告の発送日

28.12.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

吉良 優子

4H

3036

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2004/015390

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 16 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求項16は、治療による人体の処置方法に関するものであり、PCT17条(2)(a)(i) 及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。